

# CITOPAT.CAT

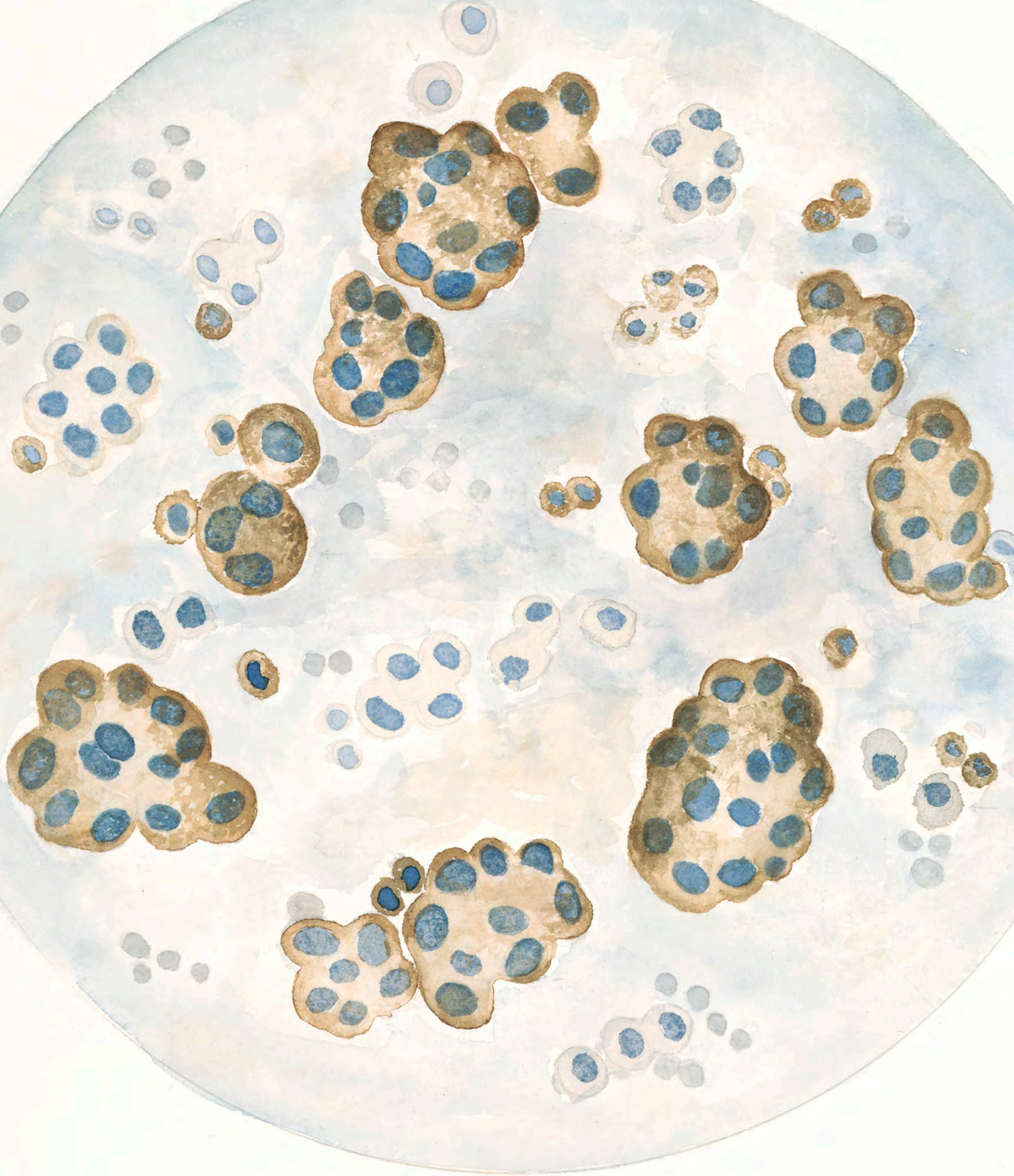
La revista de la **Societat Catalana de Citopatologia**

Any 2021 / Vol. 13

## En aquest número

- Editorial
- Inaugural: Érase una vez... la PAAF
- Sessió de correlació cito-molecular en pulmó i parts toves
- Historia de las pandemias que afectaron a la humanidad
- Sessió de citotecnòlegs
- Sessió Conjunta amb la Societat Catalana d'Anatomia Patològica
- Sessió de residents: Diagnostic inesperat
- Roda de casos
- Article especial: Generalitats i citomorfologia dels tumors renals
- Article especial: PAAF de lesions ovàriques
- Article especial: Citologia líquida en los procesos papilares de mama
- Resums XII Congrés de la Societat Catalana de Citopatologia





Griselda Estragere  
2021

## Editorial

Quin camí més llarg que hem fet i amb tant poc temps!

Mirant enrere m'adono de la quantitat de coses que hem canviat en el nostre dia a dia i també, és clar, en la nostra Societat... sessions de formació continuada virtuals, la Roda digitalitzada, el Curs Citopractica, el XII Congrés en format virtual, les reunions de junta telemàtiques... ens hem hagut d'adaptar! No sé si aquests canvis han vingut per quedar-se o revertiran tan bon punt la situació epidemiològica mundial ho permeti, ara ja ens és igual, ho hem fet, també la Societat Catalana de Citopatologia i, amb gran satisfacció vull dir-vos que, crec que ens n'hem sortit molt bé!

Les sessions del curs de formació continuada han estat tot un èxit d'assistència amb una mitjana de 93 connectats per sessió, així mateix ho avalen els resultats de les enquestes de satisfacció que ens heu contestat.

La digitalització de la Roda ha estat un gran encert en el moment actual. Sé que per alguns «romàntics» de la lamineta aquest nou format no ha estat el que més us agradava però ha permès continuar aquesta activitat icònica de la nostra Societat.

El Curs Citopractica va néixer per ser un complement a les sessions teòriques que s'ofereixen en el curs de formació continuada, amb un enfocament més pràctic i més dinàmic, i donat que no es podia fer amb microscopis es va optar per utilitzar la digitalització dels casos i com no podia ser d'altra manera, el format virtual. Aquesta fórmula no només ens ha permès oferir el que es pretenia sinó també obrir-nos portes a externalitzar la nostra capacitat docent fora de Catalunya. Hem tingut 123 inscrits dels quals 28 eren d'altres Comunitats Autònomes. Hem superat amb escreix totes les previsions que havíem fet i n'estem orgullosos.

Parlant del Congrés us direm que aquesta edició era tot un repte, no sols perquè l'havíem mogut de dates sinó pel seu format, que evidentment ha condicionat el contingut. Tot i així, valorem molt positivament aquesta XII edició del Congrés on hi han hagut 123 inscrits, s'han enviat 29 comunicacions científiques de gran nivell i hem comptat amb un ponent excepcional, la Dra. Eva Tejerina, que ens ha fet un repàs meravellós de la patologia dels líquids de cavitats serioses.

Per acabar amb el que ha estat aquest curs, queden la gran quantitat d'hores que tota la junta hem estat connectats en les reunions fetes al llarg del mateix. Hem treballat molt i, personalment, crec que molt a gust.

No vull acabar aquesta editorial sense dir-vos que per mi ha estat un gran honor ser la representant d'aquesta Societat a qui tinc en tanta estima i de qui he après tant. Tota la Junta us donem les gràcies per la confiança que ens heu fet, us desitgem molta salut a tots i animem i encoratgem a la Junta entrant!

Afectuosament,.

Dra. M. Carme Dinarès i Fernández



## Comité Editorial

Ja fa més d'un any que s'ha consolidat l'equip editorial de Citopat.cat. Les funcions d'aquest equip són principalment el reclutament del treballs per a la revista, vetllar pels seus continguts i proporcionar a impremta el numero ja maquetat. A més a més, l'equip informa periòdicament a la Junta Directiva de la nostra Societat de l'evolució d'aquestes tasques i s'ajusta a les sol·licituds que es puguin fer des de la Societat. També s'ha acordat que la Revista disposi d'uns terminis fixes cada any de forma que s'entregarà als Socis en la primera sessió del curs acadèmic del mes d'octubre.

Els objectius que ens establirem de cara a aquest número varen ser: potenciar l'enviament de treballs a través de l'aplicació editorial manager i consolidar o augmentar el número de treballs originals. En aquest sentit, en aquest número un 50% dels treballs els ha enviat l'autor responsable a través de l'aplicació i en el contingut hi apareixen tres articles originals. Aquest articles originals segueixen essent per encàrrec i des d'aquí agraïm als autors que hi han col·laborat. No obstant, al que aspirem és que els membres de la nostra Societat hi participin enviant lliurement manuscrits a aquesta secció.

De cara al proper número, ens plantegem millorar la qualitat del les contribucions, essent més estrictes en les normes de publicació. Demanarem uniformitat en el format de presentació del treballs i en la citació de referències bibliogràfiques. Volem seguir potenciant l'enviament a través de l'aplicació de manera que, la recepció de treballs, la seva revisió i edició siguin el més automàtic possible. També a través d'aquesta aplicació s'implantarà un mecanisme d'interacció amb l'autor responsable per tal de demanar canvis en cas que no es compleixin les normes de publicació.

En definitiva, poc a poc, seguirem treballant per a que la nostra Revista sigui, a més a més del orgue d'expressió de la nostra Societat, una eina útil per a la transmissió de coneixements científics en la nostra disciplina.

Us demanem a tots vosaltres una estreta col·laboració per aconseguir aquests objectius i us encoratgem que participeu activament enviant-nos treballs a la secció d'originals.

Moltes gràcies a tots.

**Comité editorial de Citopat.cat**

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



## Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA  
Carme Dinarès Fernández

TRESORERA  
Núria Baixeras González

VICEPRESIDENTA  
Lara Pijuan Andújar

VOCAL  
Leonardo Rodríguez Carunchio

PAST PRESIDENT  
Francesc Tresserra Casas

VOCAL PRIMER CITOTÈCNICS  
Gemma Fabra Pañella

SECRETARIA  
Carmen Vásquez Dongo

VOCAL SEGON CITOTÈCNICS  
Alba Zanca Càlix

## Comité Editorial Revista *Citopat.cat*

Francesc Tresserra Casas  
Maria José Fantova Cosculluela

Joana Gallardo Campos  
Jordi Temprana Salvador

Edita: Societat Catalana de Citopatologia  
Tots els drets reservats © Octubre-2021  
ISSN: 2013-5238 - D.L.: B-24.127-09  
Maquetació: Jordi Temprana-Salvador  
Impressió: Cergraf SL

Foto de la coberta: Aquarel·les de Griselda Estrague Bartomeu

# Contingut

## Sessions

**Inaugural: Inaugural: Érase una vez... la PAAF**  
*Moderadora: Dra. L. Pijuan*

**Sessió de correlació cito-molecular en pulmó i parts toves**  
*Moderador: Dr. L. Rodríguez*

**Conferència: Historia de las pandemias que afectaron a la humanidad**  
*Moderadora: Dra. C. Dinarès*

**Sessió de citotecnòlegs**  
*Moderadora: Dra. N. Baixeras*

**Sessió conjunta amb la Societat Catalana d'Anatomia Patològica**  
*Moderadora: Dra. C. Dinarès*

**Sessió de residents: Diagnostic inesperat**  
*Moderadora: Dra. C. Vázquez*

**Roda de casos**  
*Moderadora: Dra. M.J. Fantova*

## Articles especials

**Generalitats i citomorfologia dels tumors renals**  
*A. Lozano*

**Punció aspiració amb agulla fina de lesions ovàriques**  
*N. Combalia*

**Citologia líquida en los procesos papilares de la mama**  
*F. Tresserra*

**Resums del XII Congrés de la Societat Catalana de Citopatologia**

# Érase una vez... la PAAF

**Eduardo Alcaraz-Mateos.**

**Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Morales Meseguer. Murcia.**

¿Qué relación hay entre un médico andalusí, un maniquí, Twitter y un virus mortal?

En realidad, todos ellos tienen cabida en la apasionante disciplina médica de la Citología, estando vinculados por medio de la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y su historia.

Los orígenes de la misma, según las fuentes escritas, se remontan a Albucasis<sup>1</sup> (Fig. 1). Es en Al-Ándalus (siglo X-XI) donde este médico, de la actual Córdoba, describe el abordaje de lesiones en el cuello y su diagnóstico a través de la punción, en función del aspecto macroscópico del material que emana. Lo hace en su libro *El Kitab al-Tasrif* o libro de la práctica médica, que representa una influyente enciclopedia médica de la época, influenciada, por un lado, por las corrientes clásicas grecorromanas de Hipócrates y Galeno, transmitidas probablemente a través de Pablo de Egipto (médico bizantino del siglo VII) y, por otro, bebería igualmente de los conocimientos procedentes de las civilizaciones persa e hindú. El médico andalusí describe lesiones tiroideas y matiza el instrumental punzante que emplea.



**Figura 1.** Recreación de punción tiroidea en tiempos de Albucasis. Modificación libre sobre obra de Charaf ed Din (1466).

Tras esta primera descripción de una técnica aún no depurada, evidentemente imperfecta y para un

diagnóstico meramente macroscópico, saltaríamos a una época distinta, con una aproximación diagnóstica igualmente diferencial, el siglo XIX, con un profesor de Fisiología de Estrasburgo, Kün, que, en 1847, describe un nuevo instrumento para el diagnóstico de tumores, que no era otra cosa que una aguja con borde cortante con la que se podía obtener una pequeña porción de tejido para su estudio, en este caso, microscópico<sup>2</sup>. Por estas fechas, el microscopio se había desarrollado notoriamente, desde su invención en el siglo XVI por Zacarías Janssen. Casi simultáneamente, el médico alemán Hermann Lebert detalla en 1851, por primera vez, las características de las células malignas: el nucleolo, la anisonucleosis, el pleomorfismo y la incrementada relación núcleo-citoplasmática. En años posteriores, encontraremos numerosas personalidades como Paget, Erichsen o Prichard, en el ámbito de las lesiones mamarias, Leydon y Menetrier, con sus experiencias en patología pulmonar, o Grieg y Gray y, más tarde, Hirsfeld, Ward o Guthrie, en el campo de la Hematología. En esta época, se encuentran implementadas las agujas huecas, pero de gran calibre (2-4 milímetros), y las técnicas tintoriales son limitadas, no siendo hasta finales del siglo XIX – principios del XX, donde el «efecto Romanowsky», fundamentaría tinciones como las de Giemsa o Wright.

La primera mitad del siglo XX se caracteriza por las grandes series de casos y la generalización de la aspiración, evidenciándose la utilidad diagnóstica de la PAAF. En Europa, Dudgeon (patólogo) y Patrick (cirujano), en el Hospital Saint Thomas de Londres y, en Estados Unidos, Martin (cirujano), Ellis (técnico) y Stewart (patólogo), en el Memorial de Nueva York. El trabajo de estos últimos, sentó las bases que habrían de regir la práctica de la PAAF y que, apenas con modificaciones, siguen vigentes hoy en día. Describían el material utilizado, la técnica empleada, así como los resultados sobre procesos malignos. Se pone también de manifiesto con estos estudios la estrecha relación que debe existir entre el clínico y el patólogo para obtener una alta precisión diagnóstica.



Pese a todo el desarrollo, la técnica no termina de extenderse en Estados Unidos, e incluso se pierde el interés en la misma, optando muchas veces por la biopsia. Mientras tanto, en Europa, Mannheim describe la técnica de aguja fina en 1931 (considerada aquella de calibre inferior a 1 milímetro) y se inicia, algo después, en los años 50, por Söderström (y López-Cardozo en Holanda) y, más tarde, por los doctores Franzen, Zajicek, Löwhagen y Sposti, lo que constituiría la escuela sueca (también llamada ABC por Aspiración, Biopsia, Citología), fundamentalmente en el Radiumhemmet del Instituto Karolinska de Estocolmo (Fig. 2). De allí, se extendería no sólo al resto de Europa, sino también supondría un resurgimiento en Estados Unidos, en la década de los 80. En lo que se refiere a España<sup>3</sup>, la introducción de la técnica vino de la mano de un ginecólogo de Zaragoza, el Dr. Javier Azúa, tras viajar a Estocolmo. Tras de él, otros anatomopatólogos como Pedro de Agustín o Miguel Pérez Guillermo hicieron la correspondiente peregrinación a Suecia y poco a poco se fue consolidando la técnica, depurándose aún más e introduciéndose los tiradores o «pistolas de vacío», al igual que se describe el método «por capilaridad» (Zajdela, 1987). Como curiosidad, parece que se trata de la doctora María Teresa García Miralles la persona que acuña el término de PAAF.

Actualmente, pese a toda la evolución descrita, la punción se sigue teniendo que ver cuestionada en ocasiones y se aprecia la necesidad de un papel proactivo del citopatólogo a todos los niveles: asistencial e investigador, docente e incluso desde la perspectiva de la visibilidad. A nivel asistencial, el patólogo tiene que hacer frente a nuevos retos como el del intervencionismo del que participa y en el que, en muchas ocasiones, queda relegado a un segundo plano debido a que otro especialista es el que realiza el procedimiento, perdiendo protagonismo, visibilidad e incluso credibilidad, por unos diagnósticos que pueden no ser tan precisos como lo serían si él mismo fuese el que realiza la punción, bien por palpación o mediante la ayuda de ecógrafo<sup>4</sup>, así como el correcto manejo de la muestra. A nivel docente, ha existido tradicionalmente un déficit formativo, no sólo en el grado de Medicina sino también en el posgrado, durante la residencia. Para los estudiantes, si ya el patólogo es el «médico invisible», como ya describió el Dr. López<sup>5</sup>, la superespecialización del citopatólogo puede quedar aún más difuminada o, más bien, ignorada. Por suerte, en la actualidad existen herramientas de simulación como el phantom FioNA<sup>6</sup>, que permiten, por un lado incrementar las habilidades y competencias de los estudiantes, adecuándose a las exigencias establecidas por el Proceso de Bolonia en relación a la enseñanza

práctica, en entornos simulados, con su consiguiente evaluación y *feedback*<sup>7</sup> y, por otro, poder llegar de un modo mucho más realista al estudiante, haciendo que vea que es el patólogo/citopatólogo el encargado del procedimiento de punción. En relación a la visibilidad, también podemos aprovechar plataformas de interacción social para reivindicar nuestro papel hacia la sociedad. Lo son las redes sociales, como Facebook o Twitter, en las que podemos participar y relacionarnos, tanto con la población general como con otros colegas, permitiendo la actualización de conocimientos y el establecimiento de redes de trabajo, además de hacer docencia entre nosotros o para el público dado su carácter abierto e interactivo dentro del concepto de web 2.0. Es así, por ejemplo, el hashtag #FNAFriday, que nos ha permitido compartir casuística e iconografía citológica obtenida por PAAF (FNA, por sus siglas en inglés *Fine Needle Aspiration*), los viernes (*Friday*)<sup>8</sup>.



**Figura 2.** Sixten Franzen, del Radiumhemmet del Instituto Karolinska de Estocolmo.

Por último y no por ello menos importante, nos encontramos con una situación excepcional y trágica

## SESIÓ INAUGURAL

como es la pandemia a consecuencia del coronavirus SARS-Cov-2. Nos ha obligado, ante el tipo de muestras que manejamos y a la potencial exposición a pacientes en consulta o en el laboratorio, a tomar una serie de medidas de protección, incluyendo protocolos de actuación, el uso de equipos de protección individual, las modificaciones a la hora de manejar la muestra, evitando aerosoles, con fijación preferente en alcohol de, al menos 70º, y el trabajo en campanas de bioseguridad Clase 2 (Fig. 3). Existen recomendaciones muy detalladas descritas por los grupos de Pambucian<sup>9</sup> o Chen<sup>10</sup>, así como las efectuadas por las distintas

sociedades científicas. Esta situación de epidemia nos impone un reto, pero a la vez una oportunidad para mejorar el modo en el que hacemos nuestro trabajo.

Y esta es la historia simplificada de la Citología y de la PAAF, una disciplina y un método únicos y apasionantes, que nos permiten hacer mucho con muy poco, al mismo tiempo que se puede decir con orgullo que se trabaja siempre con la máxima *primum non nocere*, al intentar alcanzar un diagnóstico con un procedimiento mínimamente invasivo y seguro para el paciente<sup>11</sup>. ■



Figura 3. Sala de punciones en tiempos de COVID19. Equipo de protección individual y campana de bioseguridad.

### Bibliografía

1. Diamantis A, Magiorkinis E, Koutselini H. Fine-needle aspiration (FNA) biopsy: historical aspects. *Folia Histochem Cytobiol.* 2009;47(2):191-7.
2. Ansari NA, Derias NW. Fine needle aspiration cytology. *J Clin Pathol.* 1997 Jul;50(7):541-3.
3. De Agustín P. Pasado, presente y futuro de la citopatología en España. *Patología* 1989;22:138-139.
4. Villar-Zarra K y Nieto-Llanos S. Una nueva figura en la anatomía patológica actual: el patólogo intervencionista. *Rev Esp Patol* 2016;49(2): 94-95.
5. López JI. The invisible doctor. *The Pathologist.* 2015;9:46-8.
6. Alcaraz-Mateos E, Jiang XS, Mohammed AAR, Turic I, Hernández-Sabater L, Caballero-Alemán F y col. A novel simulator model and standardized assessment tools for fine needle aspiration cytology training. *Diagn Cytopathol.* 2019 Apr;47(4):297-301.
7. Yang SR, Ljung BM. Teaching and learning FNA biopsy: An update for the modern audience. *Cancer Cytopathol.* 2019 Oct;127(10):615-617.
8. Expósito-Afonso IJ, Alcaraz-Mateos E, Labiano T, Pijuan L, Temprana-Salvador J, Fitzhugh V y col. #FNAFriday: How cytopathologists learn, teach, and share knowledge on Twitter. *Diagn Cytopathol.* 2020 Aug;48(8):706-710.
9. Pambuccian SE. The COVID-19 pandemic: implications for the cytology laboratory. *J Am Soc Cytopathol.* May-Jun 2020;9(3):202-211.
10. Chen CC, Chi CY. Biosafety in the preparation and processing of cytology specimens with potential coronavirus (COVID-19) infection: Perspectives from Taiwan. *Cancer Cytopathol.* 2020 May;128(5):309-316.
11. Sanchez MA, Burga AM, Ljung BM. Primum Non Nocere. *Cancer Cytopathol.* 2017 Oct;125(10):745-747.

# Utilitat de la citologia en el diagnòstic molecular del càncer de pulmó: a propòsit d'un cas clínic

**Cristina Teixido; Daniel Martinez.**

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Barcelona.

## Introducció

Tot i que el càncer de pulmó continua sent un dels tumors amb una taxa de mortalitat més alta del món, en els darrers anys, la identificació d'alteracions específiques en diversos gens ha permès el desenvolupament de teràpies dirigides, que han millorat el resultat clínic de grups seleccionats de pacients.

Actualment, realitzar un perfil genòmic en pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita (CPCNP) avançat és part de la rutina diagnòstica i una necessitat per impulsar decisions de tractament a la pràctica clínica. Les proves dels gens EGFR, BRAF, ALK, ROS1 i la immunohistoquímica per PD-L1 es consideren obligatòries en pacients amb malaltia avançada i les directrius actualitzades més recents fomenten l'avaluació d'altres gens com són NTRK, RET, MET exon14 (MET $\Delta$ ex14), HER2 i KRAS<sup>1</sup>.

Encara que les biòpsies es consideren la font estàndard de material per a proves genètiques, les directrius actuals de proves moleculars destaquen que qualsevol font de material, incloses mostres de citologia, amb una cel·lularitat tumoral adequada es poden utilitzar per diagnosticar o fer proves de biomarcadors predictius de teràpia dirigida<sup>2,3</sup>. Això és rellevant, ja que petites biòpsies i mostres citològiques poden representar l'únic material diagnòstic per diagnosticar fins a dos terços dels pacients de CPCNP<sup>4,5</sup>.

A continuació es presenta un cas clínic on l'ús del material citològic per realitzar els tests moleculars és clau per identificar un biomarcador que prediu resposta a la teràpia dirigida.

## Cas clínic

Home de 61 anys d'edat, metge, de raça blanca, sense antecedents familiars i ex-fumador des dels 27 anys (dosi acumulada 10 paquets/any).

Presenta com antecedents patològics arítmia cardíaca en tractament betabloquejant, dislipèmia, reflux gastroesofàgic i aixafament vertebral per accident de trànsit.

El pacient consulta l'agost del 2019 per un quadre de processos infecciosos respiratoris de 3 mesos d'evolució que no milloren amb tractament antibiòtic i també explica simptomatologia de dolor lumbar.

Radiològicament s'observa una lesió hiliar dreta que provoca estenosi dels bronquis del lòbul mitjà, intermediari i del lòbul inferior dret (LID); s'observa aprimament de l'artèria interlobar dreta amb adenopaties mediastíniques (paratraqueal dreta i subcarinal) i hiliars dretes augmentades de mida, i una lesió lítica a L1. No s'identifiquen lesions intracranials. La tomografia per emissió de positrons revela múltiples metàstasis òssies a húmer, costelles, vèrtebres i fémur.

Es realitza una fibrobroncoscòpia amb presa de biòpsia endoscòpica, broncoaspirat i punció dels ganglis mediastínics guiats per ecografia (EBUS), que confirmen el diagnòstic d'un carcinoma de cèl·lula no petita, morfològicament suggestiu d'adenocarcinoma, negatiu per TTF1 i p40 (cT2aN3M1c) (Fig. 1).

Es realitzen estudis moleculars sobre el material de l'EBUS, l'únic amb suficient material per fer les proves dels biomarcadors recomanats i optatius de les

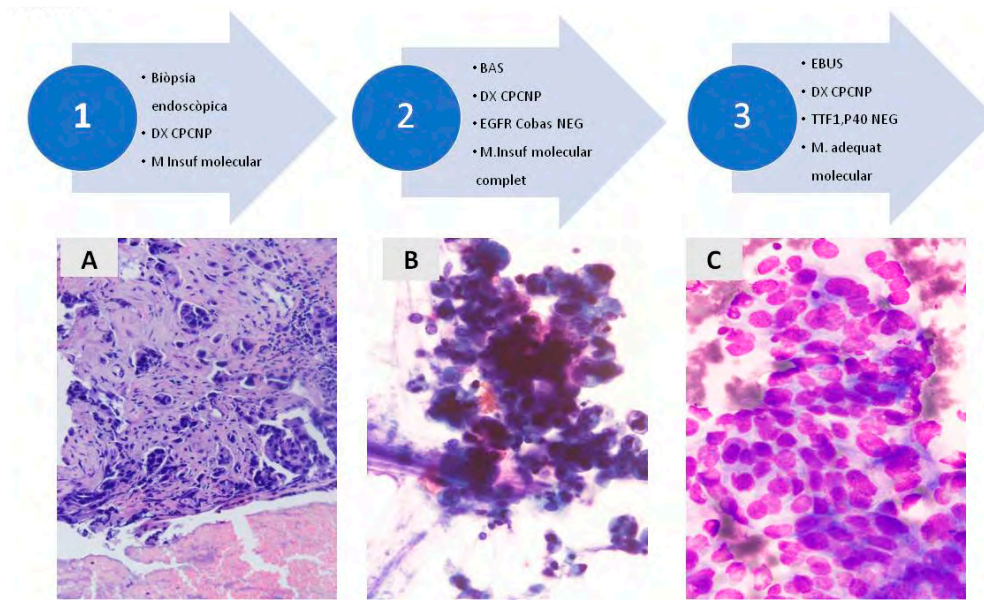


## SESSIÓ CITOMOLECULAR

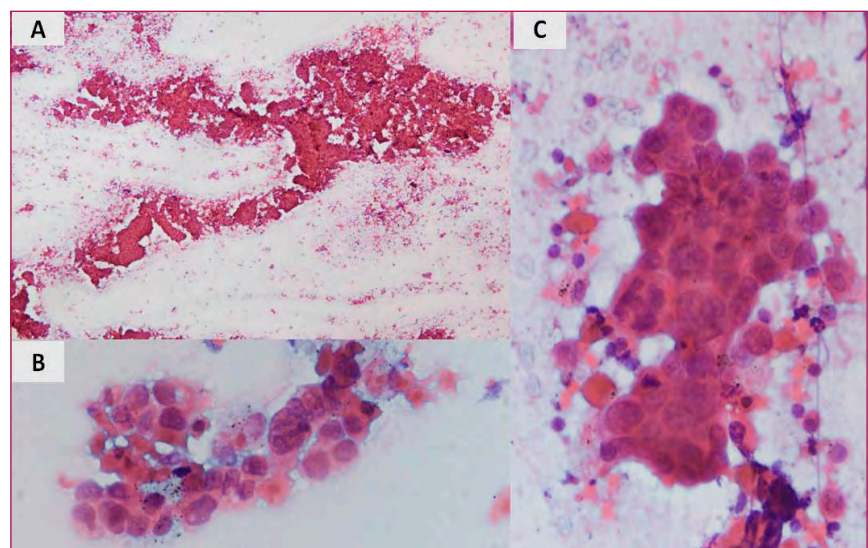
directrius del CPCNP avançat (Fig. 2). Amb el material citològic obtingut es realitzen el panell de seqüenciació massiva Oncomine Solid Tumor DNA, el panel de nCounter Pulmó<sup>6,7</sup>, així com la determinació de l'expressió de PD-L1 per immunohistoquímica (Fig. 3A).

Els estudis moleculars van identificar una mutació del gen MET (Fig. 3B) essent el pacient candidat a tractament dins d'un assaig clínic amb un inhibidor de MET. Inicia tractament al novembre del 2019 i respon al tractament de manera parcial (disminució 91%) amb un benefici clínic.

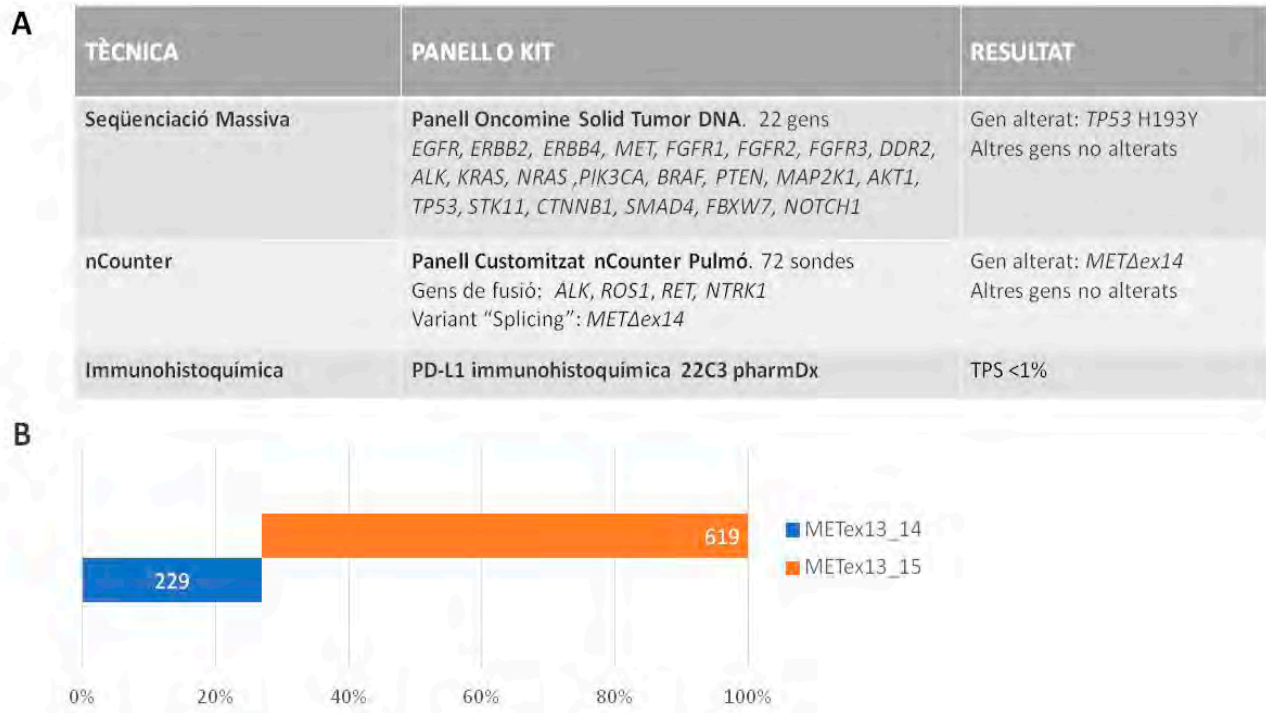
Actualment (última visita novembre 2020) el pacient presenta un bon estat general, amb un ECOG 1, i troballes radiològiques compatibles amb persistència dels signes de resposta parcial al tractament segons criteris RECIST, amb les metàstasis òssies múltiples conegudes que persisteixen fonamentalment estabilitzades. ■



**Figura 1.** Esquema del procés diagnòstic. A) Biòpsia endoscòpica que mostra un bronqui amb infiltració focal per un carcinoma; B) Mostra citològica obtinguda del broncoaspirat; C) Mostra de la citologia dels ganglis mediastínic, on s'observa la presència de grups de cèl·lules atípiques.



**Figura 2.** Mostra del material citològic obtingut per EBUS-FNA. A) Extensió amb abundant cel·lularitat. B i C) S'observen grups de cèl·lules d'aspecte epitelial amb franca atípia citològica



**Figura 3.** A) Esquema dels biomarcadors realitzats. B) Gràfic que mostra la proporció de comptatges de la variant de MET normal (en blau) i la variant de MET amb pèrdua de l'exó 14 (taronja) obtinguts mitjançant la tècnica nCounter. ecreación de punción tiroidea en tiempos de Albucasis. Modificación libre sobre obra de Charaf ed Din (1466).

**Bibliografia**

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement\_4):iv192-iv237. doi:10.1093/annonc/mdy275
2. Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. Mar 2018;13(3):323-358. doi:10.1016/j.jtho.2017.12.001
3. Roy-Chowdhuri S, Dacic S, Ghofrani M, et al. Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Association for Molecular Pathology, American Society of Cytopathology, American Thoracic Society, Pulmonary Pathology Society, Papanicolaou Society of Cytopathology, Society of Interventional Radiology, and Society of Thoracic Radiology. *Arch Pathol Lab Med*. May 2020;doi:10.5858/arpa.2020-0119-CP
4. Dietel M, Bubendorf L, Dingemans AM, et al. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group. *Thorax*. Feb 2016;71(2):177-84. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206677
5. Roy-Chowdhuri S, Aisner DL, Allen TC, et al. Biomarker Testing in Lung Carcinoma Cytology Specimens: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med*. 11 2016;140(11):1267-1272. doi:10.5858/arpa.2016-0091-SA
6. Marin E, Teixido C, Carmona-Rocha E, et al. Usefulness of Two Independent DNA and RNA Tissue-Based Multiplex Assays for the Routine Care of Advanced NSCLC Patients. *Cancers (Basel)*. Apr 2020;12(5)doi:10.3390/cancers12051124
7. Aguado C, Teixido C, Román R, et al. Multiplex RNA-based detection of clinically relevant MET alterations in advanced non-small cell lung cancer. *Mol Oncol*. Nov 2020;doi:10.1002/1878-0261.12861

# Diagnòstic molecular en sarcomes: problemàtica de les tècniques actuals i perspectives de futur

**Mar Varela.**

Hospital Universitari de Bellvitge - ICO. L'Hospitalet de Llobregat.

## Introducció

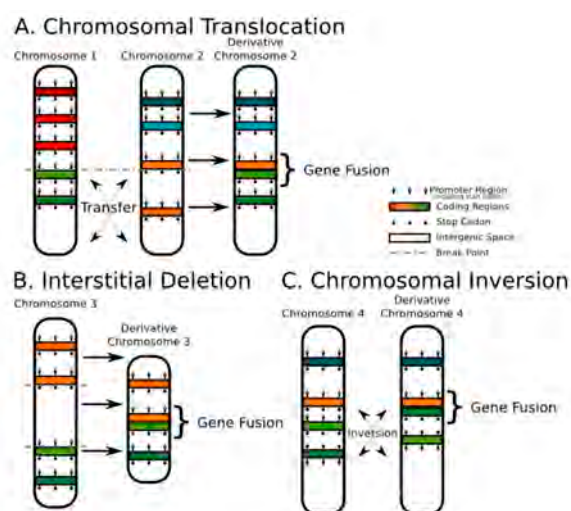
El diagnòstic de sarcomes pot arribar a ser un repte pels patòlegs degut a la gran quantitat d'entitats que tenen característiques morfològiques e immunofenotípiques molt similars entre elles. Alhora aquest diagnòstic cal que sigui precís ja que és imprescindible per poder assignar un tractament específic al pacient, afecta a la possibilitat de que participi en un assaig clínic i a més aporta informació pronòstica sobre el curs de la malaltia. És en aquest context que l'aplicació de tècniques moleculars constitueix un avantatge en la tipificació dels sarcomes.

Una de les característiques principals del sarcomes és que poden presentar gens de fusió. Un gen de fusió està format per la unió de dos parts estructurals de dos gens diferents (es produeix un reordenament del material cromosòmic).

Existeixen diferents tipus de reordenaments cromosòmics: A) Translocacions cromosòmiques, si es produeix una fusió entre regions de cromosomes diferents. B) Si aquesta fusió es produeix amb pèrdua de material genètic entre dues regions del mateix cromosoma, el denominem delecció intersticial. C) Quan aquesta unió es produeix entre gens que estan a dins d'un mateix cromosoma, simplement canviant l'orientació del gen dins del propi cromosoma, el denominem inversió (Fig. 1).

S'han descrit en uns 30 tipus de sarcomes uns 94 tipus de fusions diferents, i aquests estan associats amb una histologia particular, aquesta característica els hi confereix utilitat com a marcadors de diagnòstic molecular (Fig. 2). Crida l'atenció que quan revisem les bases de dades genòmiques publicades, veiem que només un terç dels sarcomes presenten fusions i això pot ser degut principalment a dues causes: la primera que són tumors que molt poc freqüents i estan molt poc estudiats i la segona és la presència de reordenaments

cromosòmics complexes que poden ser dificultosos de detectar per les tècniques de rutina habituals<sup>1</sup>.



**Figura 1.** Principals tipus de fusions cromosòmiques (Image credited to Guy Leonard).

Durant els darrers anys l'aplicació de tècniques d'alt rendiment com la seqüenciació de nova generació o seqüenciació massiva ens ha permès detectar nous gens de fusió. Com fusions entre BCOR i CCNB3 en el grup emergent dels sarcomes Ewing-like (Taula 1), la fusió entre NAB2 i STAT6 en el tumor fibrós solitari, o la fusió YAP1-TFE3 en el hemangioendotelioma epiteloide<sup>2</sup>.

## Tècniques convencionals en la detecció de fusions (FISH i RT-PCR)

Davant d'una sospita de sarcoma podem utilitzar la immunohistoquímica o tècniques moleculars com la hibridació *in situ* fluorescent (FISH) o la PCR (reacció en cadena de la polimerasa) per tipificar-lo.



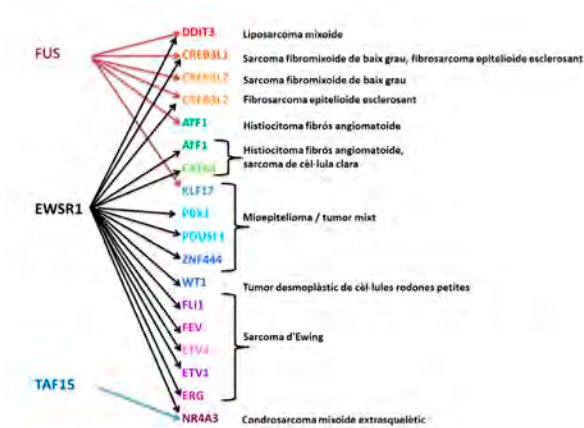


Figura 2. Gens que intervenen en les principals fusions en sarcomes.

Els mètodes de rutina de diagnòstic molecular utilitzats per identificar les fusions gèniques són: FISH i RT-PCR. Com a inconvenient principal aquests mètodes no permeten l'anàlisi simultani de múltiples gens de fusió quan el diagnòstic és incert.

Fusió	Referència	Diagnòstic
EWSR1-NFATc2	Szuhai et al. (2009)	Ewing-like
EWSR1-POU5F1	Antonescu et al. (2010); Yamaguchi et al. (2005)	Ewing-like; tumor mioepitelial
EWSR1-SMARCA5	Sumegi et al. (2011)	Ewing-like
EWSR1-ZSG (ZNF278 o PATZ1)	Mastrangelo et al. (2000)	Ewing-like
EWSR1-SP3	Wang et al. 2007)	Ewing-like
CIC-DUX4	Italiano et al. (2012)	Ewing-like
CIC-FOXO4	Sugita et al. (2014)	Ewing-like
BCOR-CCNB3	Pierron et al. (2012)	Ewing-like
BCOR-MAML3	Specht et al. (2016)	Ewing-like
ZC3H7B-BCOR	Specht et al. (2016)	Ewing-like

Taula 1. Fusions descrites en els sarcomes Ewing-like<sup>2</sup>.

Encara que les tècniques d'hibridació *in situ* ens permeten detectar tot tipus de fusions gèniques, en ocasions la proximitat entre els gens dificulta la detecció, com en el cas de NAB2-STAT6 en el tumor fibrós solitari<sup>3</sup> que es localitzen molt pròxims dins del cromosoma 12. En la taula 2 tenim un recull de les principals sondes de FISH que podem aplicar per tipificar els sarcomes més freqüents. Tret de la sonda de MDM2 que és una sonda locus específica que serveix per detectar número de còpies del gen del MDM2, la resta de sondes són per detectar fusions gèniques: EWSR1, FUS, DDIT3, SS18 i la FOXO1A.

Gen	Sarcoma
EWSR1	Sarcoma d'Ewing/PNET Fibrohistiocitoma angiomaatoide Condrosarcoma mixoide extraesquelètic Sarcoma de cèl·lules clares Tumor desmoplàstic de cèl·lules rodones petites Liposarcoma mixoide
FUS	Sarcoma fibromixoide de baix grau Liposarcoma mixoide Fibrohistiocitoma angiomaatoide
DDIT3 (CHOP)	Liposarcoma mixoide
SS18 (SYT)	Sarcoma sinovial
FOXO1A	Rabdomiosarcoma alveolar
MDM2	Tumor atípic lipomatós (ALT) / liposarcoma ben diferenciat (WDLs) Liposarcoma des-diferenciat (DDLs)

Taula 2. Recull de les principals sondes de FISH que podem aplicar per tipificar els sarcomes més freqüents.

La tècnica basada en la PCR que ens permet detectar fusions a partir de RNA seria la RT-PCR. Aquesta tècnica té una sèrie de limitacions que no la fan atractiva per l'aplicació en la rutina clínica, entre d'altres que només ens permet estudiar gens que tinguin fusions conegudes, tant pel que fa al punt de trencament com a la parella del gen implicat. També, perquè la tècnica està molt limitada per la mida del fragment que volem amplificar. Els fragments grans, potser no els podem amplificar i al no ser detectats serien falsos negatius. (Fig. 3)



Figura 3. Representació gràfica de la variació en la mida dels amplicons que afecten a la fusió entre els gens FUS i DDIT3 en els liposarcomes mixoide<sup>4</sup>.

Com a conclusió sobre les tècniques convencionals en la detecció de fusions gèniques, destacaria que

## SESSIÓ CITOMOLECULAR

el mètode d'elecció en els laboratoris de patologia molecular és la hibridació *in situ*, el principal inconvenient que té és que no permet identificar múltiples gens a la vegada quan no tenim clar els gens que ens poden ajudar a tipificar el sarcoma.

### Seqüenciació

El material citològic és un bon material de partida si hem de fer estudis mutacionals. Es poden aprofitar les preparacions tenyides amb Diff-Quik® o de Papanicolaou o fins i tot l'excedent del ThinPrep® per a realitzar una extracció d'ADN i poder dur a terme la detecció de mutacions<sup>4</sup> (Fig. 4).

Les tècniques de seqüenciació tenen aplicació en la detecció de mutacions del gen cKIT i del PDGFRA en els sarcomes del estroma gastrointestinal perquè ens ajuden a confirmar el diagnòstic, en absència d'expressió dels marcadors CD117 i DOG1; a més tenen un valor predictiu del benefici de la teràpia amb els fàrmacs imatinib i sunitinib.

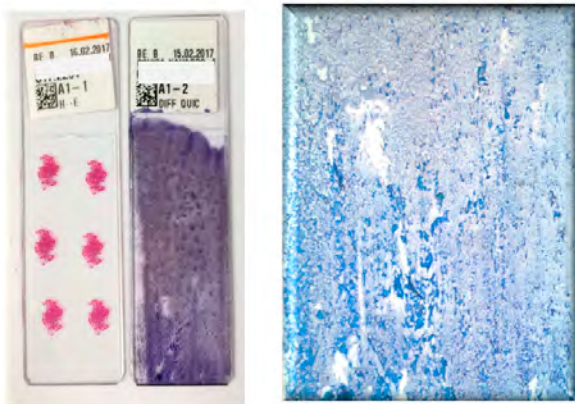


Figura 4. Preparacions de Diff-Quik® i Papanicolaou que poden ser processades per obtenir DNA. Imatges cortesia Dra. Núria Baixeras.

Una altre exemple d'aplicació de la tècnica de seqüenciació seria el genotipat  $\beta$ -catenina (CTNNB1),<sup>5</sup> per detectar mutacions somàtiques activadores (en concret de l'exó 3) que ens ajuda en el diagnòstic diferencial del tumor desmoide per diferenciar-lo del sarcoma fibromixoid de baix grau o la fascitis nodular (Fig. 5)

### Aplicació de tecnologies d'alt rendiment en diagnòstic molecular

L'aplicació de tècniques d'alt rendiment al diagnòstic

molecular és especialment interessant en el cas dels sarcomes, perquè una de les característiques d'aquest grup, és que poden mostrar elevada heterogeneïtat. S'han descrit fusions entre gens amb diferents punts de trencament i sabem que existeixen parelles de la fusió que no són conegudes i que poden passar inadvertides.

Altres problemes que trobem són que dins del grup dels sarcomes pleomòrfics indiferenciats no existeix un marcador o un biomarcador específic i que al tractar-se de tumors molt rars hi ha una manca d'informació sobre la prevalença de les noves fusions descrites.

A més a més aquests tipus de tècniques permeten l'anàlisi simultani de múltiples gens de fusió.

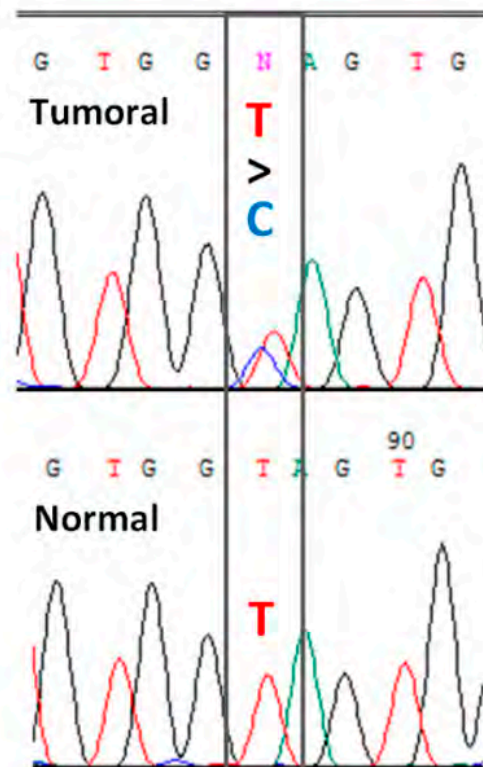


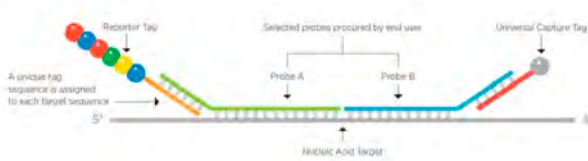
Figura 5. Electroferograma que representa la presència d'una substitució a l'exó 3 del gen CTNNB1 (en sentit reverse). Detecció d'una mutació en el codó 41: NM\_001904.3(CTNNB1\_v001):c.121A>G. NM\_001904.3(CTNNB1\_i001):p.(Thr41Ala).

### Plataforma nCounter®

La plataforma nCounter® (NanoString) és un sistema directe de detecció digital que permet detectar fins a 800 gens en una mateixa reacció.

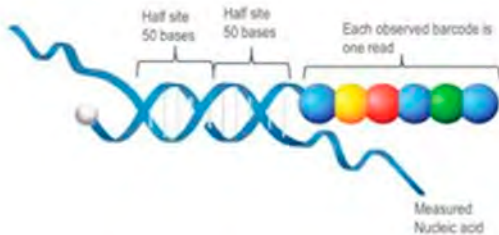
Cada gen d'interès requereix una sonda de captura

i una sonda «informadora» (reporter), La sonda de captura i la «informadora» de tots els gens que volem estudiar formaria el Code Set. La sonda de captura es conjuga amb biotina, i s'utilitza per a la immobilització del complex de la sonda sobre el gen d'interès (Fig. 6).



**Figura 6.** Representació gràfica de les sondes de captura i la sonda informadora hibridant sobre la regió diana (2016–2018 NanoString Technologies, Inc).

La sonda informadora, conté una seqüència de 35-50 parells de bases complementàries a l'ARNm diana, que està marcada amb sis fluorocroms de quatre colors diferents, i la combinació de colors dóna lloc a un «codi de color» únic que identifica a cada una de les dianes (Fig. 7).



**Figura 7.** Representació gràfica de la sonda informadora (2016–2018 NanoString Technologies, Inc).

Les sondes hibriden directament amb el gen d'interès i poden ser quantificades individualment sense necessitat d'amplificar la mostra amb tècniques de PCR.

Durant la detecció l'analitzador funcionaria com un microscopi fluorescent automatitzat detectant codis de colors. Al final es realitza un comptatge per cada molècula hibridada i s'exporta les dades a un fitxer tipus CSV (*Comma Separated Values*).

Una de les principals avantatges d'aquesta tecnologia és que ens permet treballar amb teixits parafinats i fixats en formol, això ho fa especialment atractiu pels serveis d'Anatomia Patològica. A més està altament automatitzat i no requereix de reaccions d'amplificació tipus PCR per la identificació de la diana d'interès. Els panells de gens a analitzar es poden dissenyar en funció de les necessitats de l'usuari. I per últim, el grau d'interpretació dels resultats és baix i permet una alta

multiplexació, com ja hem comentat.

Aquesta tecnologia no està exempta d'alguns inconvenients, com seria que no es poden detectar variants inesperades d'un gen; si aquesta variant no està contemplada entre les sondes que formen part del nostre panell, no la detectarem. Un altre problema és la detecció de variants de fusió amb molta variabilitat entre els punts en els que es produeix el trencament. Hem de tenir en consideració que per cada nova sonda que nosaltres afegim requerirem d'una validació tècnica<sup>6</sup>.

### Kit de Sarcomes Archer™ FusionPlex™

Una altre de les tècniques d'alt rendiment que pot tenir aplicabilitat en el diagnòstic i tipificació dels sarcomes, es la seqüenciació massiva i en aquest sentit destacaria un panell entre l'ampli espectre de panells comercials que existeixen en l'actualitat, per l'abordatge exclusivament de les fusions.

Sense entrar en detalls sobre el funcionament de la tècnica només comentar que el sistema Archer fusion plex (2020 ArcherDX, Inc.) per detectar fusions en sarcomes pot detectar fusions d'un gen conegut independentment de que la parella del gen que intervé en la fusió sigui conegut.

Mitjançant una tecnologia patentada pròpia (Anchored Multiplex PCR), s'amplifica la regió que volem analitzar a partir només d'un dels gens que intervé en la fusió i a l'altre extrem s'afegeix una seqüència universal, amb la qual cosa s'acaba seqüenciant qualsevol parella del gen de fusió.

D'aquesta manera es poden minimitzar els falsos negatius degut a la presència de noves variants o partners de fusió desconeguts.

Aquest kit està dissenyat per detectar fusions de 26 gens que són clínicament rellevants en sarcomes (Fig. 8).

ALK	CAV3	CCNE3	CIC	EPC3	EWSR1	FUS	FUS1
FUS	GLI1	HMGA2	JAZF1	MEAF6	MEL2	NCOA2	NCOA2
NRX3	PDGFRA	PLAG1	ROS1	SESR	STAT6	TAF15	TAF15
TCF12	TRK3	TRG	USP6	YWHAE			

**Figura 8.** Llistat de gens que formen part del panell del kit Archer fusion plex (2020 ArcherDX, Inc.)

Com era de preveure des de la seva comercialització la utilització d'aquest tipus de estratègia ha permès identificar tant nous gens que intervien en fusions i no es coneixien, com noves variants en els punts de



trencament on es produeix la fusió (Taula 3).

La tecnologia Archer Fusion plex en l'aplicació de detecció de fusions te l'avantatge de que es pot aplicar a teixits parafinats , que permet detectar nous socis o partners que no hagin estat descrits amb noves variants en els punts de trencament i que es tracta d'un kit comercial que és customitzable ( es poden afegir gens a la llibreria). Entre els principals inconvenients és que no està automatitzat.

**Conclusió**

El diagnòstic anatomopatològic dels sarcomes pot arribar a ser un repte degut a la dificultat per tipificar entitats amb característiques morfològiques e immunofenotípiques molt similars. En la majoria d'ocasions les tècniques moleculars convencionals ajuden a classificar-los correctament, però davant la complexitat de cert tipus és requereix l'aplicació de tècniques d'alt rendiment. ■

Nou partners	Diagnòstic	Referència
USP6-SEC31A	Fascitis nodular	Zhu G et al. Mod Pathol. 2018 Nov 21.
USP6-COL1A1	Fascitis nodular	Zhu G et al. Mod Pathol. 2018 Nov 21.
EIF5A-USP6	Fascitis nodular	Lenz et al. Am J Dermatopathol. 2020
COL1A2-ALK	Histiocitosi	Chang et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING
MAGED2-PLAG1	Leiomioma mixoide	Chang et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING
MEAF6-PHF1	Sarcoma endometriode	Chang et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING
FOXO1-TSC22D1	Rabdiomioma	Zhu et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING
TRPS1-PLAG1	Tumor mioepitelial	Zhu et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING
VCP-TFE3	Pecoma	Zhu et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING
SS18-POU5F1	Round cell	Zhu et al. USCAP 107TH ANNUAL MEETING

Taula 3. Noves fusions descrites amb la utilització del panell Archer fusion plex.

**Bibliografia**

1. Nakano K, Takahashi S. Translocation-Related Sarcomas. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 28;19(12):3784. doi: 10.3390/ijms19123784. PMID: 30487384; PMCID: PMC6320865.
2. Renzi S, Anderson ND, Light N, Gupta A. Ewing-like sarcoma: An emerging family of round cell sarcomas. *J Cell Physiol.* 2019 Jun;234(6):7999-8007. doi: 10.1002/jcp.27558. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30257034.
3. Guseva NV, Tanas MR, Stence AA, Sompallae R, Schade JC, Bossler AD, Bellizzi AM, Ma D. The NAB2-STAT6 gene fusion in solitary fibrous tumor can be reliably detected by anchored multiplexed PCR for targeted next-generation sequencing. *Cancer Genet.* 2016 Jul-Aug;209(7-8):303-12. doi: 10.1016/j.cancergen.2016.05.071. Epub 2016 May 24. PMID: 27292373.
4. Yu JSE, Colborne S, Hughes CS, Morin GB, Nielsen TO. The FUS-DDIT3 Interactome in Myxoid Liposarcoma. *Neoplasia.* 2019 Aug;21(8):740-751. doi: 10.1016/j.neo.2019.05.004. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31220736; PMCID: PMC6584455.
5. Lazar AJ, Tuvin D, Hajibashi S, Habeeb S, Bolshakov S, Mayordomo-Aranda E, Warneke CL, Lopez-Terrada D, Pollock RE, Lev D. Specific mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) correlate with local recurrence in sporadic desmoid tumors. *Am J Pathol.* 2008 Nov;173(5):1518-27. doi: 10.2353/ajpath.2008.080475. Epub 2008 Oct 2. PMID: 18832571; PMCID: PMC2570141.
6. Song W, Platteel I, Suurmeijer AJH, van Kempen LC. Diagnostic yield of NanoString nCounter FusionPlex profiling in soft tissue tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2020 May;59(5):318-324. doi: 10.1002/gcc.22834. Epub 2020 Jan 31. PMID: 31965673; PMCID: PMC7079105.

Noves variants en punts d'interrupció
CIC-DUX4
EWSR1-FLI1
NAB2-STAT6
EWSR1-NR4A3
KFI5B-ALK
US-CREB3L2
JAZF1-PHF1
EWSR1-NACC1

# Historia de las pandemias que afectaron a la humanidad

**Luis Alfaro.**  
Hospital Vithas 9 de Octubre. Valencia.

## Introducción

Las enfermedades infecciosas han sido uno de los problemas médicos más serios que han afectado a la humanidad. Durante siglos el desconocimiento de la naturaleza de las enfermedades ha hecho que éstas con frecuencia cayeran dentro del pensamiento mágico. Hasta etapas muy recientes no se descubrieron los microorganismos como origen de las enfermedades infecciosas. Y solo de manera aún más reciente se han podido desarrollar tratamientos y medidas preventivas eficaces.

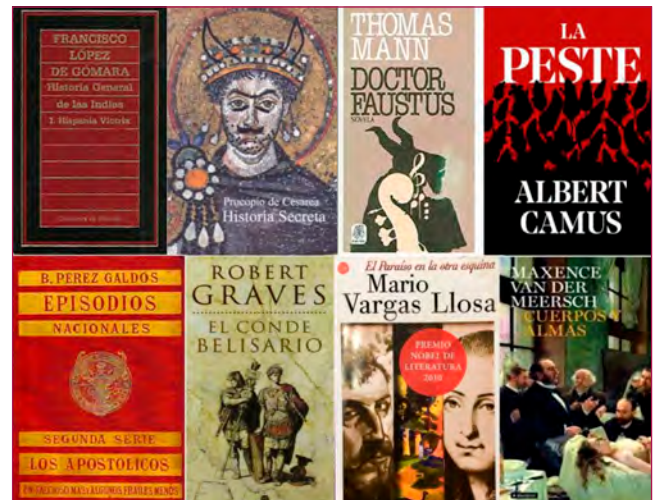
Algunas de las enfermedades infecciosas se han presentado en forma de epidemias o pandemias con elevada tasa de contagios y centradas en relativamente cortos espacios de tiempo. Otras han causado elevada mortalidad y contagiosidad en periodos muy prolongados.

Antes de los inicios de la auténtica medicina moderna el conocimiento de estas pandemias ha de buscarse en fuentes históricas y en textos literarios. Para hacer una revisión de las pandemias más significativas hemos recurrido a estas fuentes, conjugadas un tanto con las últimas aportaciones de la ciencia moderna y el recuerdo de narraciones que más que por su valor científico-médico, han pasado a la historia por su calidad literaria y por la fiel descripción del ambiente de tragedia que las pandemias causaron en la sociedad (Fig. 1).

## La Peste Negra (*Yersinia pestis*)

Las epidemias de peste causadas por la bacteria *Yersinia pestis* se han sucedido a lo largo de muchos siglos con enorme mortalidad. La más dramática de estas pandemias fue la que afectó a Europa durante el siglo XIV entre los años 1346 y 1356. Las estimaciones de

mortalidad indican que falleció en torno al 50% de la población europea. En la Florencia inmediatamente posterior a Dante y contemporánea de Petrarca sobrevivió apenas el 20% de su población. Giovanni Boccaccio narra la época en su obra *El Decamerón*, escrita entre 1351 y 1353. Boccaccio sitúa la obra durante el verano de 1348. Diez jóvenes, siete mujeres y tres hombres, se reúnen en la Basílica de Santa Maria Novella en Florencia. Todos comparten los temores de la plaga que arrasa su ciudad, y acuerdan salir de la ciudad juntos para pasar las próximas dos semanas en una villa en el país, en la cercana Fiesole, para evitar el contagio. Una vez allí, cada noche se reúnen alrededor de una fuente en el jardín y pasan su tiempo contando historias. Durante diez días, cada día se cuentan diez historias, para un total de cien. La obra desarrolla relatos que varían desde lo trágico, picaresco y burlesco hasta lo erótico. Suponen una evolución de los relatos trovadorescos de los siglos XII y XIII, donde los amores resultaban idealizados e imposibles en su culminación, también como ocurre con Beatriz en Dante y Laura en Petrarca (al parecer muerta durante la Peste).



**Figura 1.** Narraciones que más que por su valor científico-médico, han pasado a la historia por su calidad literaria y por la fiel descripción del ambiente de tragedia que las pandemias causaron en la sociedad.

## CONFERÈNCIA

*Yersinia pestis* es un patógeno de roedores, que habitualmente se transmite por vía subcutánea a los humanos por la picadura de una pulga infectada (*Xenopsylla cheopis* generalmente), pero también se transmite por el aire, especialmente durante las pandemias. Su genoma contiene un cromosoma de 4.65 Megabases y tres plásmidos de 96.2, 70.3 y 9.6 Kilobases, el segundo de los cuales es responsable de su virulencia. Es un patógeno que a lo largo de los siglos ha experimentado variaciones en su genoma, siendo un modelo de estudio de la adquisición de agresividad de los microorganismos<sup>1</sup>.

Una reseña de las autopsias practicadas a pacientes afectados de peste en la epidemia de Zaragoza de 1564 por parte de Juan Tomas Porcel, «Información y curación de la Peste» puede considerarse uno de los primeros tratados fundacionales de Anatomía Patológica<sup>2</sup> con detalladas descripciones lesionales que se adelantaron dos siglos a la obra de Morgagni, «*De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis*» (1761).

Otra obra de la literatura universal que recoge una epidemia de este tipo es «La Peste» de Albert Camus<sup>3</sup>. Escrita en 1947, narra los meses de cuarentena por una epidemia en Orán (Argelia). La ciudad es puesta en cuarentena, sitiada y rodeada por una estricta vigilancia. Los muros históricos de Orán son el límite que demarca su principio y su fin. Y dentro de ella, el viraje en el estilo de vida de los habitantes se hace patente. El miedo hace mella en seguida. El protagonista de la historia es el doctor Rieux que trata de contener la enfermedad por todos los medios. Se trata del personaje ético o moral de la novela, el que comprende la situación y trata de luchar desesperadamente contra la misma. Otro personaje fundamental también, es el periodista Rambert. Los críticos coinciden en señalar que esa enfermedad es una metáfora del nazismo. La actividad comercial en Orán también muere. En cambio, resurge de entre las cenizas un sentimiento de fraternidad en beneficio de las relaciones humanas.

### La Plaga de Justiniano

Causada aparentemente también por *Yersinia pestis* generó una mortalidad global en torno 40 millones de personas a mediados del siglo VI. En la Constantinopla de la época, la revuelta niká (en el año 532), había causado 30.000 muertos por la represión de los fanáticos de los equipos verde y azul del hipódromo enfrentados, y tras saquear e incendiar la ciudad. La pandemia llegó poco después (542) y dejó la población reducida a unos 300.000 habitantes frente a los 500.000 estimados a principio de siglo.

El cronista oficial del reinado de Justiniano, Procopio de Cesarea escribió en ocho volúmenes «Historia de las guerras» narrando las conquistas del Imperio por los ejércitos de Justiniano<sup>4</sup>. Otra obra suya, «Historia secreta» oculta durante siglos, recoge feroces críticas a Justiniano y su esposa Teodora<sup>5</sup>.

El propio emperador padeció y sobrevivió a la enfermedad, recreada magistralmente en una crónica moderna por Robert Graves<sup>6</sup>: «En el momento en que la mortandad empezó a decrecer se corrió una voz, Su Sagrada Majestad, estaba enfermo... Se pensaba que era un mero resfriado pero le había aparecido un tumor en la entrepierna... Está en coma profundo y es imposible que sobreviva dicen los doctores. Pero Justiniano no murió, el tumor en la entrepierna que se había hinchado enormemente empezó a supurar, indicio que estaba en vías de recuperación... El tumor reventó y pronto Justiniano estuvo de nuevo en pié con buena salud»

### La plaga de Atenas

Aunque con menor mortalidad, la plaga desarrollada en Atenas durante la guerra del Peloponeso contra los espartanos, tuvo gran importancia al cambiar los balances de poder en la Grecia clásica y supuso el fin de la era de esplendor de Pericles -él mismo fallecido por la enfermedad-. La epidemia, sin duda, afectó el desarrollo de la guerra y su pérdida allanó el camino a la supremacía posterior de los macedonios y finalmente de los romanos. La descripción de los síntomas de los enfermos quedó registrada por Tucídides<sup>7</sup>. «...apareció por primera vez en Etiopia... En la ciudad de Atenas se presentó de repente y atacó primeramente El Pireo... Describiré como se presentaba porque yo mismo padecí la enfermedad... Se iniciaba con una intensa sensación de calor en la cabeza y con enrojecimiento e inflamación de los ojos, la faringe y la lengua quedaban enseguida inyectadas y la respiración despedía un aliento fétido. Después sobrevenían estornudos y ronquera y el mal bajaba al pecho con tos violenta; y cuando se fijaba en el estómago venían vómitos con todas las secreciones de bilis y un malestar terrible... El cuerpo estaba amarillento con un exantema de pequeñas ampollas y úlceras; pero por dentro quemaba de modo que los enfermos se habrían lanzado al agua fría. La imposibilidad de descansar y el insomnio los agobiaba. A los 9 o 7 días consumidos por el calor interior, sobrevenía una diarrea y se perecía a causa de la debilidad que esta causaba.»



En la actualidad la sospecha del germen causante se centra en la Salmonella de la fiebre tifoidea<sup>8</sup>, aunque las secuencias génicas identificadas no parecen plenamente concluyentes<sup>9</sup>.

### La Lepra (*Mycobacterium leprae*)

Hay evidencias arqueológicas de enfermos de lepra hacia finales del tercer milenio antes de nuestra era en la India. Durante siglos se pensaba que los afectados de lepra enfermaban como castigo divino por sus pecados y eran expulsados de las comunidades y desposeídos de sus bienes. Esta enfermedad no causaba auténticos brotes pandémicos, pero era una de las más presentes en la sociedades antiguas. El género de las Micobacterias presenta características muy peculiares que la separan de la mayoría de otros géneros bacterianos. La especie *M. leprae* se considera, tras los estudios genéticos modernos, una forma involucionada en la que solo el 50% de su genoma (3.31 MB) es codificante (1605 genes) frente al 91% de capacidad codificante de *M. tuberculosis* (4.4 MB y 4000 genes)<sup>10</sup>. El microbiólogo noruego Armauer Hansen consiguió identificar la bacteria a finales del siglo XIX, después de años de fracasos en inoculaciones a animales y hasta autoinoculación, en una época en que se discutía incluso su naturaleza no infecciosa y hereditaria<sup>11</sup>.

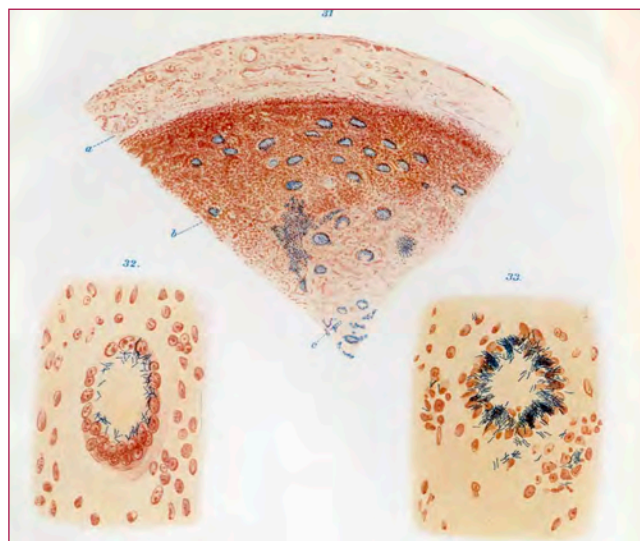
La literatura clásica recoge numerosas referencias a esta enfermedad y es un tema recurrente en los libros de la biblia. Uno de los personajes célebres que la padeció es el último rey cruzado, Balduino IV (1161 - 1185), antes de conquista de Jerusalén por Saladino, que sufrió la enfermedad desde niño, afectado de amputaciones de dedos de manos y pies y según los cronistas obligado a esconder sus deformidades faciales tras una máscara.

### La tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*)

La enorme trascendencia de las infecciones por tuberculosis era conocida por Robert Koch (1843 – 1910): «Uno de cada siete de todos los seres humanos [en el siglo XIX] muere de tuberculosis. Si solo consideramos a los grupos productivos de mediana edad, la tuberculosis se lleva a un tercio, y a menudo más». Consiguió aislar el germen de la tuberculosis en 1882 (Fig. 2).

La lucha contra la enfermedad continuó hasta los avances de la antibioterapia y aún hoy en día quedan cuestiones de la misma sin resolver. Paradójicamente,

la respuesta inmune generada por la infección es altamente protectora (90%) contra la tuberculosis activa, aunque al basarse esencialmente en la proliferación de linfocitos Th1 no puede evitar la reinfección. La inmunosupresión severa tan sólo puede explicar un 10% de los casos de tuberculosis activa, mientras que el resto es favorecido por comorbilidades, un ambiente proinflamatorio y una propensión genética desconocida. La evolución entre la infección por *Mycobacterium tuberculosis* y la tuberculosis activa es multifactorial e implica diferentes escalas biológicas. La síntesis de ESAT-6 o la inducción de la necrosis de los macrófagos alveolares son claves<sup>12</sup>.



**Figura 2.** Grabados de Robert Koch de tejidos infectados por *M. tuberculosis*. En: Die Ätiologie der Tuberkulose (1884). Fuente: Robert Koch-Institut. <http://dx.doi.org/10.25646/5091>

La tuberculosis queda reflejada en numerosas obras literarias. Entre las más famosas, «La montaña mágica» de Thomas Mann (1924). En ella el protagonista Hans Castorp visita a su primo en un hospital antituberculoso y lo que iba a ser una estancia de días, se alarga 7 años al descubrirse que queda también él infectado. En la novela cruzan personajes importantes como el humanista, ilustrado y tolerante Settembrini con frecuentes polémicas dialécticas con Leo Naphta partidario de regímenes totalitarios. Otro personaje importante es Clawdia Chauchat que despierta la atracción erótica del protagonista, desarrollada casi en términos victorianos. La publicación en la época de entreguerras y poco antes del surgimiento del nazismo que tanto afectó al autor, se refleja en un fin trágico con el alistamiento de Castorp en las tropas de la 1ª guerra mundial<sup>13</sup>.

Otra obra con el trasfondo de la tuberculosis es «Cuerpos y almas» (1943) de Maxence van der Meersch.

## CONFERÈNCIA

El protagonista Michel Doutreval, hijo de una ilustre familia de médicos, se enamora de Evelyine una paciente tuberculosa, y cuando el padre le prohíbe verla, él se marcha, se casa con ella y se convierte en un médico de barrio. Su padre, Jean Doutreval trata a los pacientes de un psiquiátrico con una infusión que les provoca espasmos, dolores intensos e incluso fracturas, pero que en la mitad de los casos les ha devuelto la cordura. El famoso cirujano Géraudin ya ha llegado a los sesenta, sus facultades van fallando y ocurre la muerte por cesárea de Mariette, la hija mayor de Doutreval, provocada por la incapacidad de Géraudin. Donmberlé, el médico naturista, ofrece a Michel una visión diferente para tratar la tuberculosis frente a los fracasos de la época. Incluso el patólogo Norf aparece, como personaje secundario, descrito como incansable trabajador y vocacional y carente de medios para desarrollar más su talento<sup>14</sup>

### La sífilis (*Treponema pallidum*)

El origen y antigüedad de la sífilis representan una de las controversias no resueltas más importantes en la historia de la medicina. Sin embargo, aunque llamada «el mal francés» para los cronistas de Indias el origen era el continente americano «...Que las bubas vinieron de las Indias. Los de aquesta isla Española son todos bubosos, y como los españoles dormían con las indias, hinchieron luego de bubas, enfermedad pegajosísima y que atormenta con recios dolores. Sintiéndose atormentar y no mejorando, se volvieron muchos de ellos a España por sanar, y otros a negocios, los cuales pegaron su encubierta dolencia a muchas mujeres cortesanias, y ellas a muchos hombres que pasaron a Italia a la guerra de Nápoles»<sup>15</sup>

También numerosas obras clásicas narran los efectos de la enfermedad. Otra obra de Thomas Mann: «Doktor Faustus» recoge la infección de su protagonista Adrian Leverkühn, en su único contacto con Esmeralda, una cortesana a la que ya sabe enferma, pero no puede resistir su candor y melancolía<sup>16</sup>.

Mario Vargas Llosa en una obra reciente: «El paraíso en la otra esquina», recrea la agitada vida del pintor Paul Gauguin, su escapada a la polinesia y las terribles pócimas de tratamiento de la época a base de arsenicales y mercuriales, mientras propaga la enfermedad con múltiples contactos con las nativas, a pesar de la censura de los clérigos de la zona.

Al filósofo Friederich Nietzsche se le atribuye el desarrollo de las tres fases de la enfermedad. Aunque

sus biógrafos más importantes no inciden demasiado en el tema, la irregularidad de su línea creativa parece ligada a los brotes, aunque también a otras fuentes de inspiración<sup>17</sup>.

### El cólera (*Vibrio cholerae*)

Las primeras descripciones aparecen en la India en torno a la ribera del Ganges. Es descrita por Hipócrates y Galeno. En Europa causó grandes epidemias principalmente en el siglo XIX e inicios del XX. El 2 de febrero de 1884 Robert Koch desde Calcuta comunica el descubrimiento del agente causal.

En 1885 Jaime Ferrán inocula una vacuna para el cólera en la epidemia de Valencia, generando intensa polémica. Aunque las autoridades encabezadas por Amalio Gimeno apoyaban a Ferrán, la oposición la encabezaba Francisco Moliner, rector de la universidad y discípulo de Koch, con furibundas campañas en la prensa. Cajal fue invitado por Ferrán a unirse al comité de vacunación, con quien intercambió correspondencia (Fig. 3), y después por las autoridades políticas, a evaluar la vacuna, emitiendo un informe desfavorable, aunque confesaba también no haberse atrevido a desafiar a Moliner<sup>18</sup>, afamado agitador, que tiempo después pasó por la cárcel acusado utilizar a sus alumnos en protestas a favor de sus proyectos.

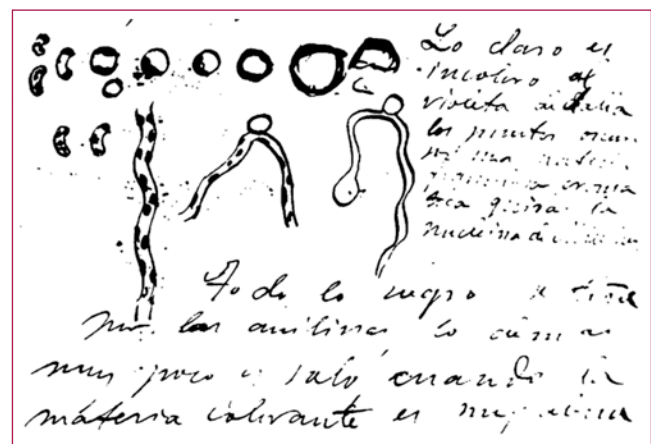


Figura 3. Carta de Cajal a Ferrán (1885) con imágenes de las diferentes formas que atribuían en sus observaciones al *Vibrio Cholerae*.

Entre las fuentes literarias que recogen las epidemia de cólera, destaca Galdós que en el último volumen de la segunda serie de los Episodios nacionales, «Un faccioso mas y algunos frailes menos» recoge los trágicos sucesos en Madrid el 17 de julio de 1834, con el asesinato de 73 frailes por la creencia de la población de que envenenaban las fuentes públicas, causando la infección<sup>19</sup>

## El SIDA (*Virus de la inmunodeficiencia humana*)

En 1981 aparecen los primeros casos en cinco jóvenes americanos homosexuales de una extraña enfermedad manifestada por una neumonía severa por *Pneumocystis carinii* (agente que causaba hasta entonces cuadros leves o inaparentes). Poco después aparecen casos en personas hemofílicas. En 1983 Luc Montagnier descubre el agente causal del SIDA, el VIH. En 1984 Robert Gallo, estadounidense, pidió muestras al laboratorio francés, y adelantándose a los franceses, lanzó la noticia de que había descubierto el virus y que había realizado la primera prueba de detección. En 1985 se pone a punto el test para detectar la infección, test ELISA y en 1986 comienzan a aplicarse como terapias el AZT, Zidovudina. La polémica entre los descubrimientos franceses y estadounidense alcanza los niveles políticos más importantes y los presidentes norteamericano Reagan, y francés, Mitterrand avalaron en 1987 un acuerdo por el que Gallo y Montagnier se consideraban codescubridores del virus y los derechos de las pruebas para detectarlo (que generan millones de dólares) se dividían entre los dos países. Sin embargo, en 2008 la academia sueca en la concesión de los Premios Nobel avalaron la primacía del descubrimiento otorgando el premio a los franceses Luc Montagnier y Françoise Barré-Sinoussi. La enfermedad pareció

devolver los prejuicios de siglos pasados a estos pacientes, que pertenecían muchos de ellos, a colectivos (homosexuales y adictos a drogas) señalados por conductas morales heterodoxas<sup>20</sup>.

## Conclusión

Las pandemias han acompañado sin duda a la humanidad desde su nacimiento como especie. Han llegado a ser tan temibles como para amenazarnos de extinción. Los enormes avances en ciencia y medicina, causarían asombro a nuestros antepasados, y sin embargo pandemias tan recientes como la del HIV y la actual de COVID, devuelven la realidad de nuestra impotencia ante nuevos desafíos. El recordar los terribles casos pasados debe servir para aprender de los errores y al margen de la ciencia, escoger la solidaridad y la ayuda como la mejor vía de combatir este y los siguientes casos pandémicos. ■

### Bibliografía

1. Parkhill, J., Wren, B., Thomson, N. et al. Genome sequence of *Yersinia pestis*, the causative agent of plague. *Nature* 413, 523–527 (2001). <https://doi.org/10.1038/35097083>
2. Clásicos españoles de la anatomía patológica anteriores a Cajal. José María López Piñero, Francesc Bujosa, Mariá-Luz Terrada. 1979 (págs. 60-67)
3. Camus, Albert. La peste. Ed. Edhasa. (2010) 351 p.
4. Procopio de Cesarea Historia de las guerras. Editorial Gredos. 2007
5. Procopio de Cesarea Historia secreta. Edición Soliman El-Azir. 2014
6. Robert Graves. El conde Belisario. Ed Orbis, Barcelona (1988) págs. 361-365
7. Tucídides la guerra del Peloponeso Ed Gredos. 2008 Trad. Juan José Torres Esbarranch. Tomo I. Libro II
8. DNA examination of ancient dental pulp incriminates typhoid fever as a probable cause of the Plague of Athens M.J Papagrigorakis, C. Yapijakis, P.N. Synodinos. Baziotopoulou-Valavani. *Int J Infect Dis* 2006 May;10(3):206-14. doi: 10.1016/j.ijid.2005.09.001
9. No proof that typhoid caused the Plague of Athens (a reply to Papagrigorakis et al.) B. Shapiro, A. Rambaut, M.T.P. Gilbert *Int J Infect Dis*. 2006 Jul;10(4):334-5; author reply 335-6. doi: 10.1016/j.ijid.2006.02.006
10. Unsolved matters in leprosy: a descriptive review and call for further research. Carlos Franco- Paredes and Alfonso J. Rodriguez-Morales. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2016; 15: 33. DOI: 10.1186/s12941-016-0149-x
11. G. Armauer Hansen. On the Etiology of Leprosy *Br Foreign Med Chir Rev*. 1875 Apr; 55(110): 459– 489
12. Pere-Joan Cardona. Patogénesis de la tuberculosis y otras micobacteriosis. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* Volume 36, Issue 1, January 2018, Pages 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.015>
13. Mann Thomas. La montaña mágica Ed. Millenium., Madrid, (1999) 14.- Van der Meersch, Maxence Cuerpos y almas. Ed Plaza y Janes 1959 15.- Francisco López de Gómara. Historia General de las Indias. Cap. XXIX. 16.- Doktor Faustus. Thomas Mann. Ed Edhasa 2004
17. Lou Andreas Salome. Mirada retrospectiva. Alianza tres. 1968 18.- Ramón y Cajal. Recuerdos de mi vida. Vol. II. Ed 1917, pag 44
19. Benito Pérez Galdós. Un faccioso mas y algunos frailes menos. II Serie. Vol. X. Episodios Nacionales. Ed. 1917
20. Philadelphia, 1993, dir. Jonathan Demme. Prod. TriStar Pictures



# PAAF de lesió submaxil·lar

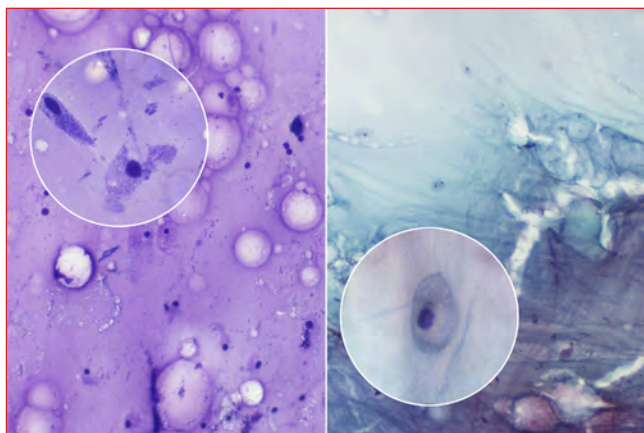
**N. Pardo; C. Martí; E. Fernández; I. Méndez.**  
Hospital General de Granollers.

## Història clínica

Dona de 74 anys amb antecedents de neoplàsia de mama 3 anys abans en tractament amb tamoxifè. Presenta tumoració a regió màxil·lo-malar dreta dura i asimptomàtica de 2 mesos d'evolució. TAC: lesió d'aspecte agressiu que afecta terra i paret posterior del sí maxil·lar dret compatible amb tumor odontogènic epitelial calcificant i lesió quística a l'angle submandibul·lar dret de 25mm compatible amb quist del segon arc branquial vs adenopatia metastàtica quística. Sol·liciten biòpsia incisional de la lesió maxil·lar superior dreta on s'obté un material calcificat i PAAF de la lesió quística on s'obté material espès d'aspecte mucós. Es realitza 1 Diff-Quik® i 1 papanicolaou.

## Citologia del nòdul quístic

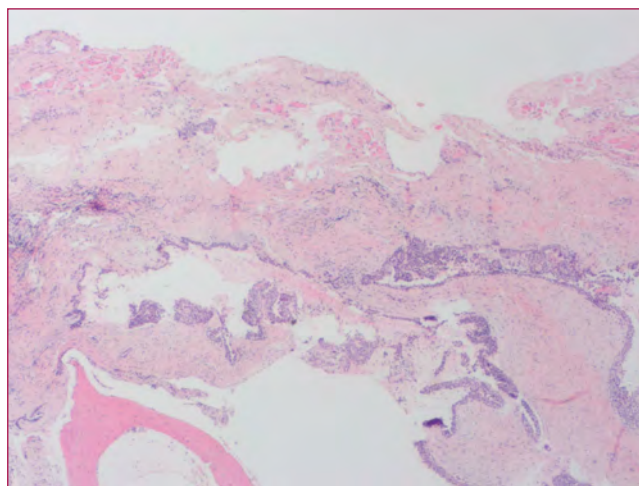
Fons amb material mucinós amb fragments de teixit adipós i cèl·lules aïllades amb nucli central o discretament excèntric, rodó i de vores regulars. Citoplasma ampli microvacuolat. No s'observen limfòcits (Fig. 1). Diagnòstic citològic: Compatible amb tumor mucinós.



**Figura 1.** Diff-Quik® i papanicolaou. Fons mucinós i cèl·lules aïllades amb citoplasmes microvacuolats.

Biòpsia incisional de la massa maxil·lar superior. Proliferació cel·lular de patró infiltratiu amb afectació de

teixit ossi, focalment quístic i constituïda per diferents tipus cel·lulars (clares, intermitges i mucinoses) compatible amb Carcinoma mucoepidermoide (Fig. 2).



**Figura 2.** Biòpsia incisional de la lesió màxil·lo-malar.

Maxil·lectomia dreta amb limfadenectomia cervical dreta. Carcinoma mucoepidermoide infiltrant (pT3pN1), Grau intermig, moderadament diferenciat amb 1 gangli metastàtic quístic de 25mm

## Discussió

Les lesions quístiques de glàndula salival representen el 8% de les masses en aquesta localització, els aspirats solen ser hipocel·lulars (com en qualsevol lloc anatómic) pel que la precisió diagnòstica és baixa (40%). Inclouen un rang molt ampli de patologia que va de la no neoplàstica (mucocele, quist ductal, adenosi poliquística esclerosant), tumors benignes (cistadenoma, tumor de Warthin), fins a tumors malignes (mucoepidermoide de baix grau, cistadenocarcinoma). La causa més comú de falsos negatius és el carcinoma mucoepidermoide de baix grau. El primer que s'ha de tenir en compte és si el fons és mucinós o proteïníc. En el cas de fons mucinós, com és el nostre, el primer diagnòstic diferencial que s'ha de fer és entre mucocele i carcinoma mucoepidermoide de baix grau.

El mucocele és la lesió no neoplàstica més freqüent en glàndula salival, solen ser <1cm, es localitzen a glàndula salival menor, cavitat oral i llavi inferior i són poc freqüents en paròtide i glàndula submandibular. En la citologia s'observen histiòcits i mucífags, cèl·lules gegants multinucleades i cristalls de colesterol. No hi trobarem cèl·lules epitelials.

Pel que fa al carcinoma mucoepidermoide, representa el 10-15% dels tumors de glàndula salival, inclou un rang molt ampli d'edat. És el tumor maligne més freqüent tant en glàndules salivals majors com menors i tant en adults com en infants. La majoria són de paròtide i dins de les glàndules salivals menors, la localització més freqüent és mucosa bucal i paladar. Histològicament es divideixen entre baix, intermig i alt grau segons la presència i extensió del component quístic, invasió perineural, necrosi, mitosis i atípia nuclear. La forma més freqüent és el de baix grau i és la causa més comú de falsos negatius degut a que els aspirats contenen únicament component quístic o a que les cèl·lules epitelials són poc atípiques i es poden interpretar com a histiòcits o macròfags. És important intentar aspirar la part sòlida restant (la PAAF ecoguiada ajuda a identificar-la) i obtenir un bloc cel·lular per tal de poder fer tincions per queratines. Els aspirats solen ser hipocel·lulars i es caracteritzen per la presència de 3 tipus de cèl·lules epitelials en un fons mucoides:

- **Intermitges:** s'assemblen a cèl·lules basals de l'epidermis o a les cèl·lules escamoses del cèrvix. Tenen una relació N/C més elevada amb nuclis ovalats. Són columnars o poligonals i es troben en plaques cohesives.
- **Mucosecretors (goblet cells):** relació N/C molt baixa amb abundant citoplasma pàlid i delicat per la presència de moc. Nucli sol ser excèntric, però poden ser fàcilment identificades com a histiòcits o mucífags (citoplasma multivacuolat i el nucli sovint en posició central i rodó). Aïllades o en petits grups cohesius.
- **Epidermoides:** més presents en els d'alt grau. Es troben en plaques cohesives de vores ben definides i citoplasma dens. La queratinització no sol ser una troballa habitual i ajuda a diferenciar el CME d'altres lesions quístiques com el carcinoma escamós metastàtic.

En els 3 tipus de cèl·lules, els nuclis són «tous» i amb mínim pleomorfisme. Sovint hi ha nuclèol, però sol ser petit i poc evident. També s'hi pot trobar, histiòcits i mucífags, debris cel·lular i ocasionals limfòcits (20%).

En aquest cas, si no haguéssim tingut la biòpsia incisional al mateix temps que la citologia, el primer que hauríem d'haver fet és repassar les dades clíniques i radiològiques i veure que es tractava d'una lesió agressiva amb un nòdul de 2,5cm quístic que era una possible adenopatia, així com tenir en compte que la mida i localització no eren les habituals del mucocele i pensar en la possibilitat del carcinoma mucoepidermoide, malgrat l'aparença de benignitat de les cèl·lules (aspecte de macròfags). Ens hagués ajudat fer tincions per queratines (Fig. 3), re-PAAF punxant la part perifèrica del nòdul i intentant obtenir bloc, així com realitzar una PAAF de la lesió del sinus maxil·lar i fer correlació entre les 2 lesions.

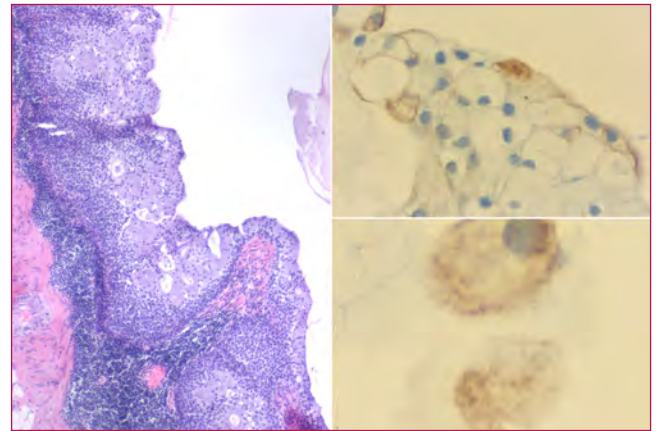


Figura 3. Gangli submandibular quístic. CK7 positiva.

## Conclusió

La clau per diagnosticar el carcinoma mucoepidermoide en aspirats és identificar la combinació de cèl·lules mucosecretors amb cèl·lules intermitges o epidermoides. És difícil diferenciar el mucocele del carcinoma mucoepidermoide de baix grau en absència de cèl·lules intermitges o epidermoides, pel que és imprescindible una bona correlació clínico-radiològica. I si després d'aspirar queda massa residual, s'ha d'abordar aquesta zona amb una altra PAAF. ■

## Bibliografia

1. Wei S, Layfield LJ, LiVolsi VA, Montone KT, Baloch ZW. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review. *Diagn Cytopathol.* 2017 Sep;45(9):820-827.
2. William C. Faquin, Celeste N. Powers. *Salivary Gland Cytopathology*, Ed. Springer
3. Ramaraju Devaraju 1, Ramlal Gantala 1, Harisha Aitha 1, Srikanth Goud Gotoor 1 Mucoepidermoid Carcinoma. *BMJ Case Rep.* 2014 Aug 1;2014:bcr-2013-202776.

# Citotècnics davant del perill: EBUS-ROSE, mètode de Can Ruti

**N. Mateos Mari; B. Villaitodo; S. Basanta; J. Pagés; M. Roura; V. Jerez; M. Àvila.**  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

L'ultrasonografia endobronquial s'ha perfilat com una eina segura i mínimament invasiva en l'anàlisi primari de les adenopaties mediastíniques i hilars.

Encara que gairebé sempre se solen dirigir al diagnòstic de la malaltia maligna, està indicada en molts processos benignes, amb un alt rendiment diagnòstic com la TBC i la sarcoidosi. Per altra part, l'EBUS-PAAF és millor que la PAAF convencional, ja que la supera en la presa de mostres d'adenopaties subcentimètriques i en les que es localitzen en regions diferents de la subcarinal.

L'avaluació ràpida *in situ* (ROSE) dels EBUS és útil per a maximitzar la capacitat d'obtenció de suficient material pel diagnòstic i proves moleculars complementàries, com també és un factor crític en l'atenció al pacient, ja que maximitza la quantitat de teixit de diagnòstic d'aquests procediments i pot limitar la necessitat de repetir procediments o de realitzar-ne d'altres més invasius millorant la satisfacció del pacient.

En aquests moments ens trobem ja amb la telecitopatologia instal·lada, per això fem un repàs del mètode que s'utilitza en el nostre centre de treball i les situacions adverses més freqüents en què ens podríem trobar.

Al HGTIP, es treballa a l'habitació contigua d'on es realitza l'EBUS. A cada punció s'identifica el gangli, s'apunta, es fa l'extensió i fixem uns segons en alcohol de 96°, se separa el coàgul si n'hi ha, en un pot de formol. L'extensió es tenyeix amb el primer pas de la tinció de Papanicolau: 1 min d'hematoxilina; es renta amb aigua, es posa un cobreobjectes amb aigua i observem.

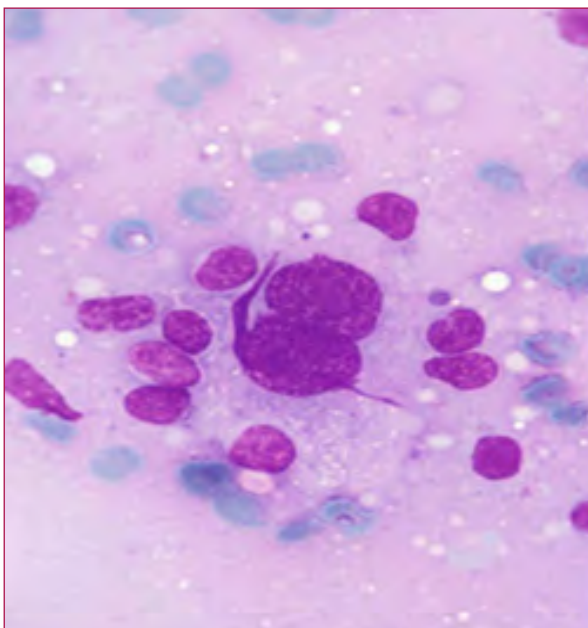
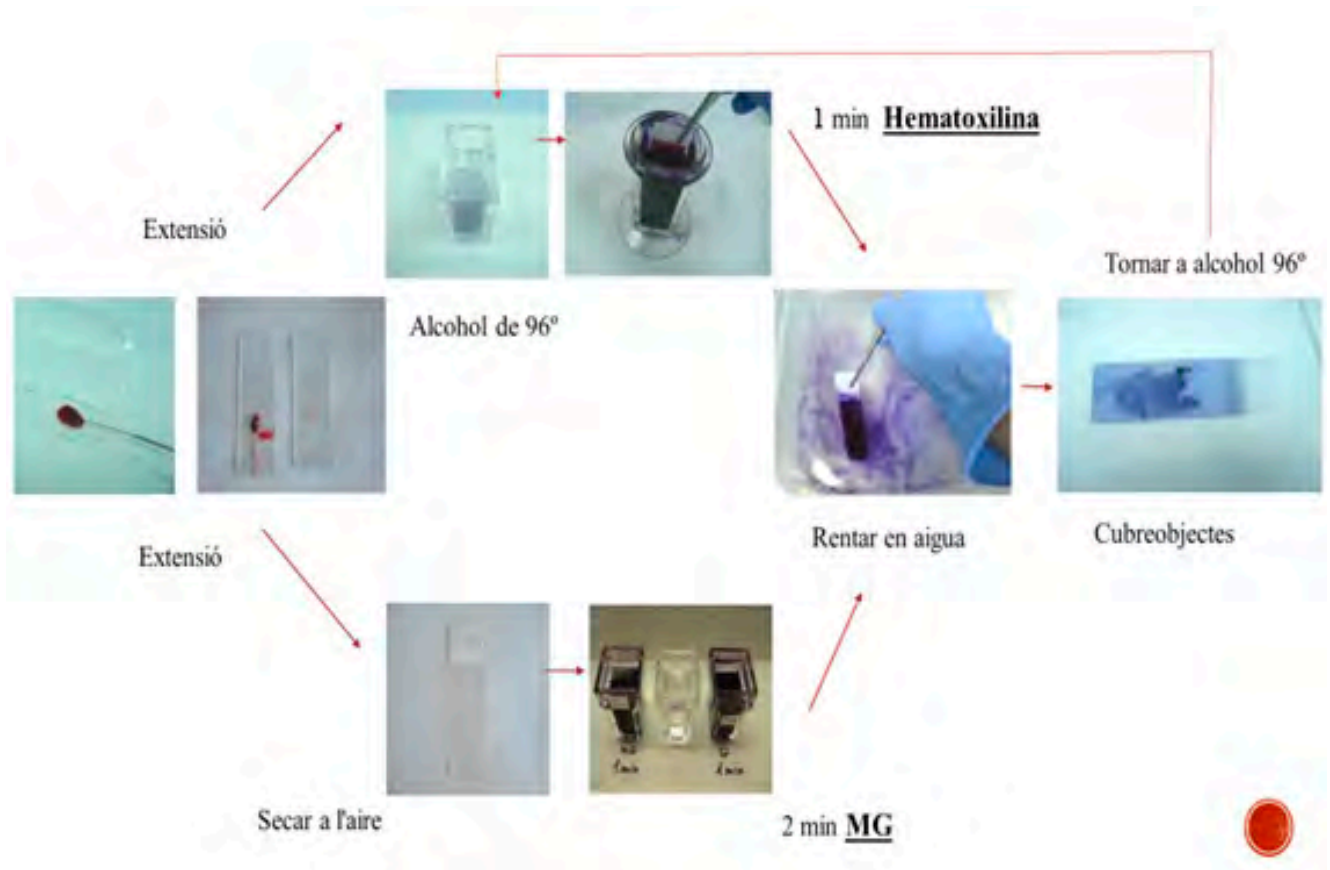
Una mostra representativa de gangli limfàtic només serà donada per bona amb un mínim de 10 limfòcits per camp de x40. Després es realitza un *screening* ràpid

a x10 valorant la mostra i donant un resultat provisional, avisarem al citopatòleg en cas de positivitat o dubte.

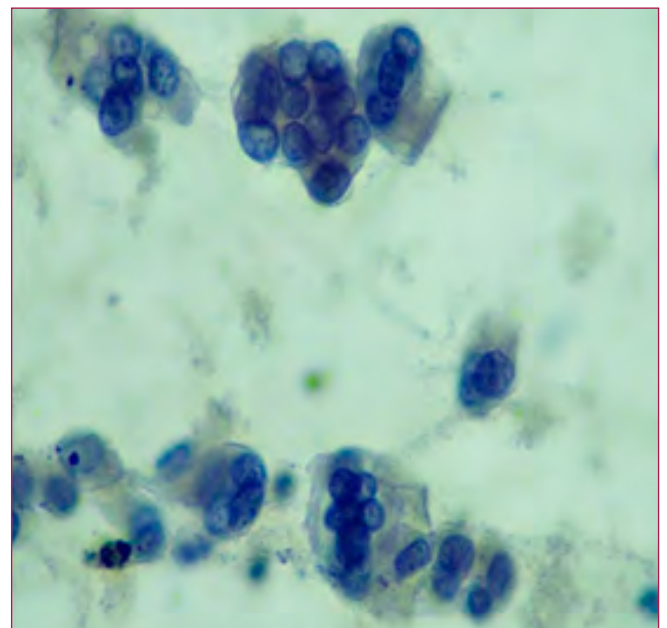
Se seguiran punccionant tots els ganglis que calguin o una massa depenent de si es vol estadiatge, diagnòstic o recollida de material per a tècniques especials.

Una extensió tenyida amb un minut d'hematoxilina, proporciona un procés de preparació més ràpid que un Diff-Quik®, però t'enfrontes a altres problemes com la no visualització correcta de la queratina, o de la necrosi que estem habitualment acostumats. Per altra banda amb un procés d'aprenentatge es pot arribar a dominar els coneixements bàsics i poder tenir una prova ràpida, tan ràpida com sigui possible i a part, és una satisfacció de coneixements per als citotècnics que estan així preparats per a qualsevol tinció, procés o diagnòstic urgents que es necessiti. ■





2 min MG 40x



1 min Hematoxilina 40x

# Tumor bru, diagnòstic citològic

**L. Barragán i Rubio; A. Fernández i Mármol; P. Lozano i Martos; S. Martínez i González.**

Hospital Universitari Joan XXIII de Tarragona.

## Cas clínic

Home de 64 anys que ingressa per fractura patològica femoral dreta. En seguiment per hiperparatiroidisme primari per adenoma paratiroidal inferior esquerra (Gammagrafia paratiroidal). Antecedents d'insuficiència renal crònica.

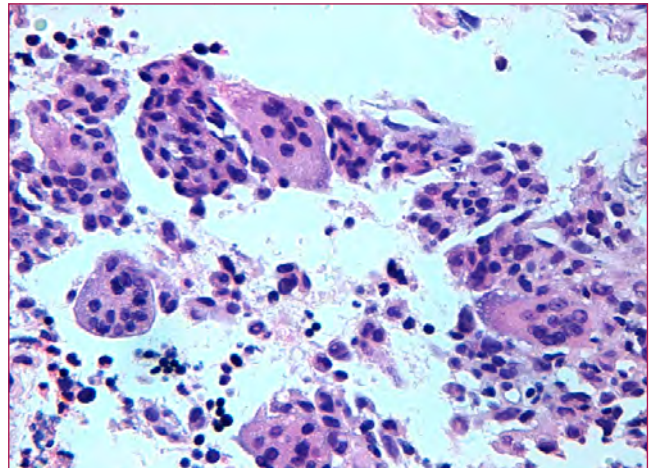
Radiològicament s'observa, a nivell femoral, una tumoració heterogènia de 10 cm de longitud que insufla i trenca la cortical. Es realitza aspirat medullar diafisiari de fèmur dret (Fig. 1).



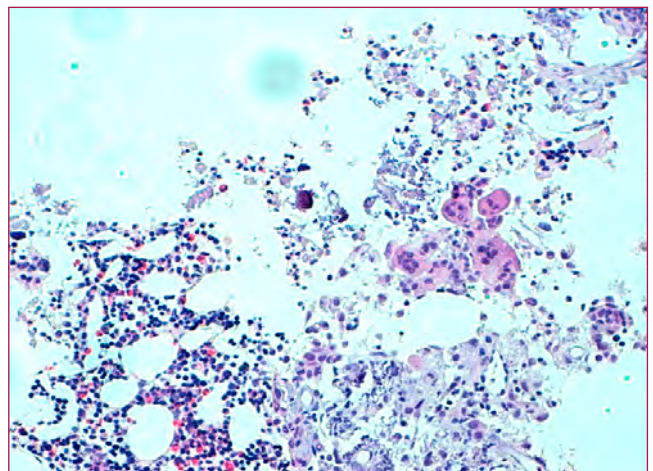
**Figura 1.** Tumoració heterogènia de 10 cm de longitud que insufla i trenca la cortical

## Troballes citològiques

A les extensions s'observa fons hemàtic amb cel·lularitat constituïda per grups de cèl·lules monomorfs amb nucli oval, hipocromàtic i citoplasma mal definit, entre les que s'identifiquen cèl·lules gegants multinucleades sense atípia citològica. També presència de macròfags amb pigment hemosiderínic intracitoplasmàtic (Fig. 2, 3 i 4).



**Figura 2.** Imatge citològica de la lesió.



**Figura 3.** Imatge citològica de la lesió.

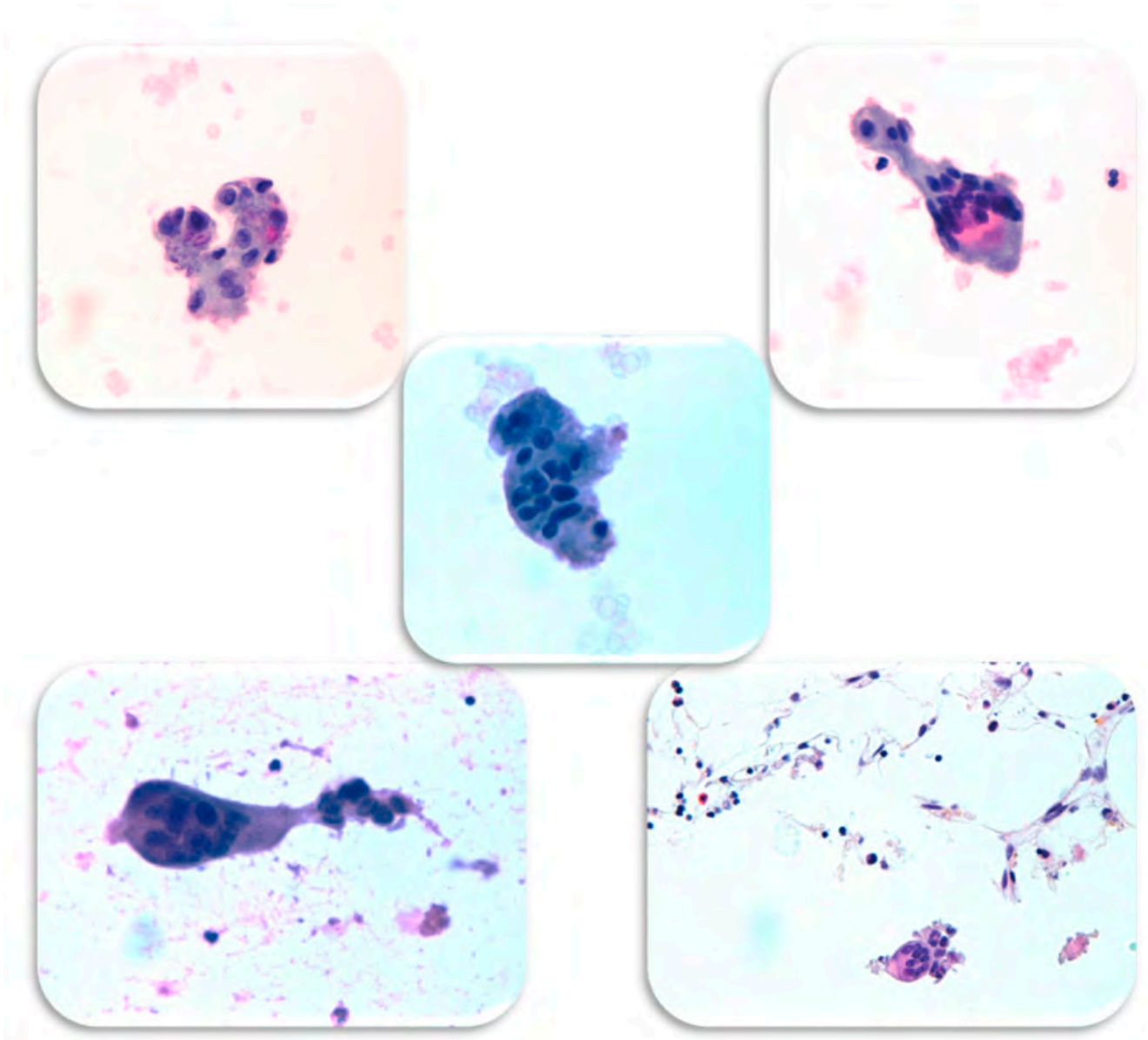


Figura 4. Imatge citològica de la lesió.

### Diagnòstic citològic

Lesió òssia amb cèl·lules gegants.

Els diagnòstics diferencials que ens plantegem són:

- **Granuloma reparatiu de cèl·lules gegants:** Estroma fibrós no neoplàsic constituït per fibroblasts, cèl·lules gegants petites, distribuïdes formant petits cúmuls dispersos, focus de petites hemorràgies, de diferents antiguitats, i àrees de metaplàsia òssia.
- **Fibroma no ossificant:** Lesió òssia no neoplàstica caracteritzada per la presència de teixit fibrós disposat en remolins, contenint cèl·lules gegants multinucleades, pigment hemosiderínic i histiòcits carregats de lípids.
- **Quist ossi aneurismàtic:** Lesió benigna que presenta cavitats ocupades per sang que es correspon histològicament als llacs sanguinis separats per septes connectius que contenen fibroblasts, cèl·lules gegants de tipus osteoclàstic i os reactiu immadur.



## SESSIÓ CITOTECNÒLEGS

- **Tumor de cèl·lules gegants (TCG):** Neoplàsia benigna localment agressiva que està constituïda per llençols de cèl·lules gegants mononucleades, distribuïdes uniformement. Les cèl·lules gegants solen ser grans i contenen de 50 a 100 nuclis. Quan malignitza es transforma en un sarcoma d'alt grau fusocel·lular.
- **El tumor bru de l'hiperparatiroidisme:** Lesió nodular constituïda per una proliferació de cèl·lules mononucleades immerses en una matriu fibrosa, amb fibres de col·làgena i abundants cèl·lules gegants de tipus osteoclàstic de petita mida, irregularment distribuïdes formant agregats, freqüentment al voltant de focus hemorràgics.

Donat l'antecedent d'hiperparatiroidisme i les característiques morfològiques, el diagnòstic definitiu va ser: «Citologia d'aspirat medul·lar diafisial de fèmur dret: Compatible amb TUMOR BRU».

### Discussió

El tumor bru, segons la classificació de l'OMS, es considera una lesió benigna pseudotumoral, determinada per efecte directe de la PTH (parathormona) a l'os, que estimula la conversió d'osteoblasts a osteoclasts comportant un desequilibri secundari entre els fenòmens de resorció òssia per sobre la formació de teixit nou.

L'edat de presentació d'aquests tumors va entre els 7 i 70 anys, sent més freqüents en dones, en la segona dècada de vida. Predominantment afecten a ossos llargs, costelles, pelvis, crani i ossos facials. Estan presents al 3-4% dels pacients amb hiperparatiroidisme primari, convertint-se aquesta població en la més freqüentment afectada. En pacients amb hiperparatiroidisme secundari, què és una complicació freqüent de la insuficiència renal crònica, van del 1.5-1.7%.

Histològicament mostren proliferació de cèl·lules gegants multinucleades de tipus osteoclast en un estroma fibrovascular, amb dipòsits d'hemosiderina que li confereixen el color bru, del qual deriva el seu nom.

Citològicament les cèl·lules gegants del tumor bru són de tipus osteoclàstic, petites i tenen una distribució en grups.

Els antecedents d'hiperparatiroidisme i els exàmens bioquímics (PTH) afavoreixen el diagnòstic. La presència de múltiples tumors bruns poden simular malaltia òssia metastàtica.

### Conclusions

1. És molt important en les lesions òssies tenir una bona història clínica i poder avaluar el metabolisme fosfo-càlcic i la funció paratiroidal.
2. Lesions òssies de cèl·lules gegants en pacients amb hiperparatiroidisme i/o insuficiència renal crònica són diagnòstiques de tumor bru. ■

### Bibliografia

1. Del Valle EE, Spivacow FR, Buteler RG. Tumor pardo e hiperparatiroidismo secundario a ERC. Rev Nefrol Dial y Traspl. 2018;38(1):91-3
2. J.M. Aleman-Iñiguez et al. Rara localización de tumor pardo en insuficiencia renal crónica. Reporte de un caso pediátrico y actualización. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab. 2016;11(2):220-227
3. Francisco J. Martínez-Tello, Palmira Manjón Luengo, Santiago Montes Moreno. Diagnóstico diferencial de las lesiones de células gigantes de hueso. 7o Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. (2005).
4. Romeo Tecualt Gómez, Luis Felipe Moreno Hoyos, Rubén Alonso Amaya. Clasificación de los tumores óseos. Ortho-tips Vol. 4 No. 2 2008: 96-102
5. María Cecilia Gómez Sch, Patricia Riquelme S, Gianina Sirandoni R, Jorge Sapunar Z, Esteban Princic H, Bolívar Lee O. Brown tumors in multiple locations as a manifestation of severe renal osteodystrophy. Report of one case. Rev Méd Chile 2003; 131: 1183-1187
6. Cartas científicas. Primary hiperparathyroidism with osteitis fibrosa cystica mimicking a malignant bone tumor. Endocrinol Nutr. 2013;60(2):96-97
7. J. Astudillo et al. Osteodistrofia renal y trastornos del metabolismo y la mineralización ósea asociados a enfermedad renal crónica: manifestaciones en radiología. Rev Chil Rad. 2016;22(1):27-34

# Metàstasi hepàtica d'un carcinoma acinar de pàncrees i síndrome d'hipersecreció de lipasa

**M. Barberà; B. Domènech; B. Tomàs; N. Navas; R. Bosch.**

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

## Història clínica

Dona de 76 anys amb antecedents de melanoma d'extensió superficial al 2014. Revisions cada 6 mesos sense alteracions.

A finals del 2018 acudeix al dermatòleg per patologia cutània, que l'orienta de panniculitis de tipus eritema nodós. La biòpsia posterior de la lesió dona un diagnòstic de panniculitis pancreàtica.

Es deriva la pacient per a estudi a Medicina Interna. Es detecten per TAC lesions a fetge i a cua de pàncrees. Es realitza PAAF d'una de les lesions del fetge.

## Troballes citològiques

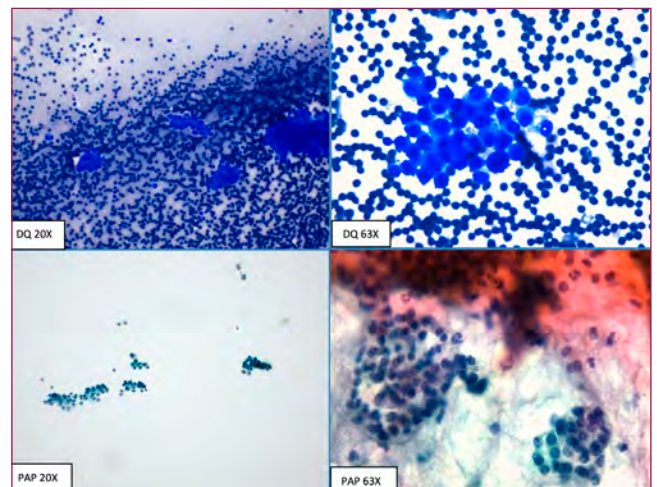
PAAF hepàtica: Extensions amb fons hemàtic i abundant cel·lularitat disposada en grups de mida variable, tridimensionals, que en ocasions formen pseudorosetes. El nuclis són monomòrfics, de contorns llisos, hiper Cromàtics, amb nuclèol en ocasions evident i citoplasma escàs o moderat i granular. També s'observen cèl·lules soltes, nuclis despullats i necrosi (Fig. 1).

El bloc cel·lular és molt representatiu i amb abundants grups acinars (Fig. 2).

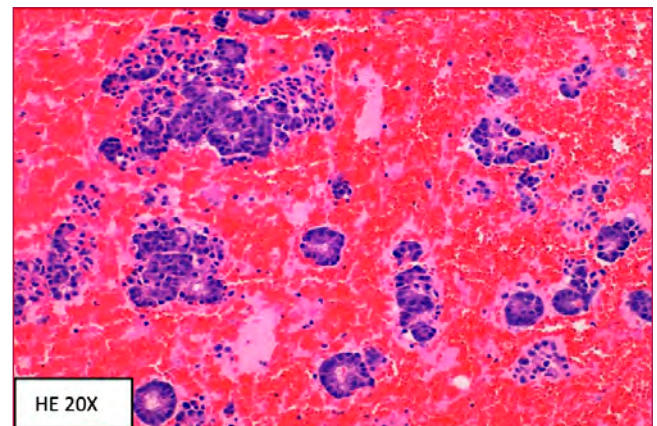
Estudi IHQ sobre bloc cel·lular:

CK7 (+), CK20(-), CD56 (-), S100 (-)

Aquests resultats descarten les metàstasis de melanoma i carcinoma neuroendocrí.



**Figura 1.** Extensions citològiques amb cèl·lules soltes, nuclis despullats i necrosi.



**Figura 2.** Bloc cel·lular amb abundants grups acinars.

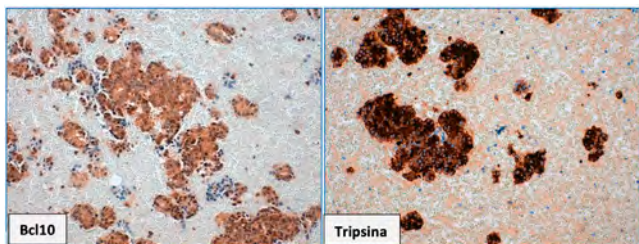
### Diagnòstic citològic

Compatible amb metàstasi de carcinoma d'origen pancreàtic.

Tenint en compte la morfologia de les troballes citològiques i la localització de la lesió (fetge), ens hem de plantejar els diagnòstics diferencials que detallem a la Taula 1.

Comentat el cas en sessió intradepartamental, donat el context clínic (panniculitis pancreàtica) i donada la morfologia de la lesió, concloem que es pot tractar d'un Carcinoma Pancreàtic de Cèl·lules Acinars (PACC).

Hem fet les tècniques IHQ de Bcl10 i tripsina que han resultat positives en les cèl·lules tumorals, confirmant així el diagnòstic de PACC (Fig. 3).



**Figura 3.** Tècniques IHQ de Bcl10 i tripsina positives en les cèl·lules tumorals.

### Discussió

Tot i que el component acinar representa el 82% del volum del teixit pancreàtic, el PACC és una entitat rara. Representa menys del 2% de les neoplàsies malignes del pàncrees (encara que les raons no estan clares, un article apunta a la transformació de cèl·lules acinars en ductals via metaplàsia (ADM, Metaplàsia Acinar-Ductal)<sup>1</sup>.

Metastatitza freqüentment al fetge. En ocasions imita l'hepatocarcinoma, fet que complica el diagnòstic (la tripsina i el BCL10 ajuden en el diagnòstic diferencial)<sup>2</sup>.

Presenta el pic d'incidència a la sexta dècada de la vida i és més freqüent en homes que en dones (ràtio 2:1).

La supervivència del PACC es troba entre la del carcinoma neuroendocrí ben diferenciat i la de l'adenocarcinoma ductal pancreàtic. El rang de supervivència oscil·la entre els 18 mesos en lesions no resecables i els 47 mesos en lesions resecables<sup>3</sup>.

En el nostre cas la pacient també patia una Síndrome d'Hipersecreció de Lipasa (SHL). La SHL es produeix quan els enzims acinars (lipasa, tripsina i quimotripsina), que normalment són secretats al duodè amb finalitats digestives, són alliberats a la sang per les cèl·lules cancerígenes (comportament endocrí de la funció exocrina). Aquests enzims, especialment la lipasa, exerceixen l'acció digestiva sobre els altres teixits, particularment els teixits subcutanis, produint la necrosi i inflamació secundària (panniculitis pancreàtica)<sup>4</sup>.

La SHL s'observa en un 0,3-1% dels pacients amb malalties pancreàtiques (benignes o malignes)<sup>(1)</sup> i nivells sèrics de lipasa més alts es corresponen amb una lesió maligna. En quant a les lesions malignes, aquesta síndrome paraneoplàstica s'ha vist exclusivament acompanyant al PACC i ho fa entre un 10-16% d'aquests<sup>4,5</sup>.

### Missatge d'aquest cas

Hem de pensar amb el PACC -encara que rar- davant d'una morfologia característica (acinar) i un context clínic característic (panniculitis pancreàtica). ■



Entitat	Disposició	Característiques cel·lulars	Fons	IHQ
<b>Carcinoma Acinar Pancreàtic (PACC)</b>	Grups poc cohesius, d'aspecte acinar. Cèl·lules aïllades Nuclis nus. Rossetes	Població monomorfa. Citoplasma granular (basòfila) Nuclis, rodons. No atípia		CK8+ CK20- CK19- CK7+/- Bcl10+ Tripsina+
<b>Carcinoma Neuroendocrí</b>	Nuclis nus Grups petits, poc cohesius. Pseudorossetes	Població monomorfa Citoplasma granular. Nuclis rodons Nuclèol, pot ser prominent	Abundants nuclis nus Necrosi variable	CD56+ AE1-AE3+/- Sinaptofisina+ Cromogranina + CK7- CK20-
<b>Adenocarcinoma Ductal Pancreàtic (PDAC)</b>	Grups tridimensionals Cèl·lules aïllades	Relació N/C augmentada Cromatina grollera (distribució irregular) Nuclèol prominent (macro)	± Necrosi	CK7+ CK20+/- CK8+ CK18+ K19+ Sinaptofisina- Cromogranina-
<b>Hepatocarcinoma (ben diferenciat)</b>	Estructures pseudoglandulars (acinars) Cèl·lules aïllades Nuclis nus	Població monomorfa (≠ fetge reactiu) Cèl·lules rodones. Augment de la relació N/C Citoplasma granular Nuclèol/s prominent/s		CK8+ CK18+ CK20- CK19- CK7- Tripsina- Arginasa+
<b>Colangiocarcinoma (intrahepàtic)</b>	Grups tridimensionals Estructures acinars Cèl·lules aïllades	Citoplasma escàs Nuclis arrodonits Poden tenir nuclèol/s prominent/s	Necrosi	CK7+ CK20+ CK19+

Taula 1. Diagnòstic diferencial

### Bibliografia

1. Yoshihiro T, Nio K, Tsuchihashi K, Ariyama H, Kohaqshi K, Tsuruta N, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma presenting with panniculitis, successfully treated with FOLFIRINOX: A case report. *Molecular and Clinical Oncology* 2017; 6: 866-870.
2. Askan G, Deshpande V, Klimstra DS, Adsay V, Sigel C, Shia J. Expression of Markers of Hepatocellular Differentiation in Pancreatic Acinar Cell Neoplasms. A Potential Diagnostic Pitfall. *Am J Clin Pathol* 2016; 146:163-169
3. Al-Hader A, Al-Rohil RN, Han H, Von Hoff D. Pancreatic acinar cell carcinoma: A review on molecular profiling of patient tumors. *World J Gastroenterol* 2017; 7; 23(45): 7945-7951.
4. Taskin OC, Adsay V. Lipase hypersecretion syndrome: A distinct form of paraneoplastic syndrome specific to pancreatic acinar carcinomas. *Semin Diagn Pathol*. 2019;36(4):240-245.
5. Frutos (de) Rosa D, Espinosa Taranilla L, González de Canales de Simón P, Vélez Velásquez MD, Guirado Koch C. Panniculitis pancreática como sintoma de debut de un carcinoma de células acinares. *Rev Esp Enferm Dig* 2018 110(5):329-331.

# El cribado de cáncer de cuello uterino en Cataluña

**Raquel Ibáñez Pérez.**

**Unitat d'Informació i Intervencions en Infeccions i Càncer. Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer. Institut Català d'Oncologia. IDIBELL. CIBERESP (CB06/02/0073).**

El cáncer de cuello uterino (CCU) se considera un cáncer prevenible y eliminable. De hecho, la Organización Mundial de la Salud aprobó en 2020 el plan para su eliminación a nivel mundial.

Actualmente, contamos con dos grandes estrategias de prevención frente al CCU: 1) la prevención primaria mediante el uso de las vacunas VPH y 2) la prevención secundaria mediante el cribado, que permite identificar a las mujeres de riesgo y evitar que desarrollen un CCU con el paso del tiempo.

Desde la década de los 80 el cribado del CCU en Cataluña es de financiación pública, oportunista y utiliza la citología convencional como prueba primaria. En 2006 se implementó un protocolo para regular y unificar las prácticas de cribado. En este protocolo se seguía manteniendo la citología como prueba primaria, con un intervalo de repetición de la prueba de 3 años para las mujeres con citologías negativas. Y además, introdujo, por primera vez a nivel de atención primaria, la prueba de detección de ADN de tipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) en situaciones muy concretas (seguimiento de ASC-US, control postratamiento de lesiones cervicales y como co-test junto con la citología para las mujeres de  $\geq 40$  años sin registro previo de cribado en los últimos 5 años).

Dada la robusta evidencia científica acumulada, en 2015, el gobierno de Cataluña aprobó un nuevo protocolo en el que se contemplaban dos cambios fundamentales en comparación con las estrategias anteriores: 1) Cambiar el cribado de oportunista a poblacional y 2) sustituir la citología por la prueba de VPH como prueba primaria para mujeres a partir de los 35 años. Sin embargo, aunque aprobado y recepcionado, este protocolo de 2015 no llegó nunca a implementarse en Cataluña.

Mientras tanto, en España se emitió a finales de 2018 un Real Decreto de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud, que entró en vigor en julio de 2019. En él se establece que todas las comunidades

autónomas deberán de utilizar la prueba de detección del VPH como prueba primaria de cribado en mujeres a partir de los 35 años y pasar de un cribado oportunista a un cribado poblacional. La norma contempla que la implementación del nuevo cribado de VPH poblacional debe realizarse de forma progresiva para que, en el plazo de 5 años desde su entrada en vigor, todas las comunidades autónomas hayan iniciado este programa y en el plazo máximo de 10 años la cobertura (invitación a participar) se aproxime al 100%.

En Cataluña, a finales de 2018, se decidió iniciar la implementación del nuevo programa basado en VPH, por lo que se recuperó el protocolo de 2015 y se actualizó con la evidencia científica acumulada hasta entonces. En esta actualización, se sigue manteniendo la sustitución de la citología por la prueba de detección de VPH como prueba primaria de cribado, esta vez en mujeres de 30 a 65 años, con un intervalo de repetición entre pruebas negativas de 5 años. Se incluye el genotipado parcial (VPH16, VPH18 u otros tipos de alto riesgo) y la citología cervical como pruebas de triaje en mujeres VPH positivas. Finalmente, se mantiene la citología en las mujeres de 25-29 años.

La implementación de este protocolo en Cataluña se está realizando en dos fases. En la primera fase, todavía bajo una estrategia oportunista, se establece el cambio de prueba primaria a VPH y se consolidan los nuevos algoritmos de manejo clínico y nuevos circuitos asistenciales relacionados. Esta fase de cambio de protocolo clínico se implementará de forma progresiva en todo el territorio. La segunda fase, en la que se pasará de un cribado oportunista a uno organizado poblacional con invitación personalizada a todas las mujeres de la población diana (mujeres de 25-65 años) a participar en el mismo, también se extenderá de forma progresiva a partir del cuarto año en función de implementación de la primera fase y aprovechando la prolongación del intervalo de cribado de 3 a 5 años. En esta implementación están implicados numerosas personas y estamentos: desde Departament

de Salut, Catsalut, Pla Director d'Oncologia, Institut Català d'Oncologia e Institut Català de la Salut, que mediante comisiones asesoras y grupos de trabajo multidisciplinares, la están llevando a cabo.

La primera fase de implementación de este protocolo empezó en octubre de 2019 con un piloto en los servicios de atención primaria (SAP) de Muntanya (Barcelona). Este piloto está planteando múltiples retos a todos los niveles, especialmente en el desarrollo de nuevos circuitos asistenciales y la adaptación de los sistemas de información y herramientas de historia clínica electrónica existentes para la recogida de toda la información.

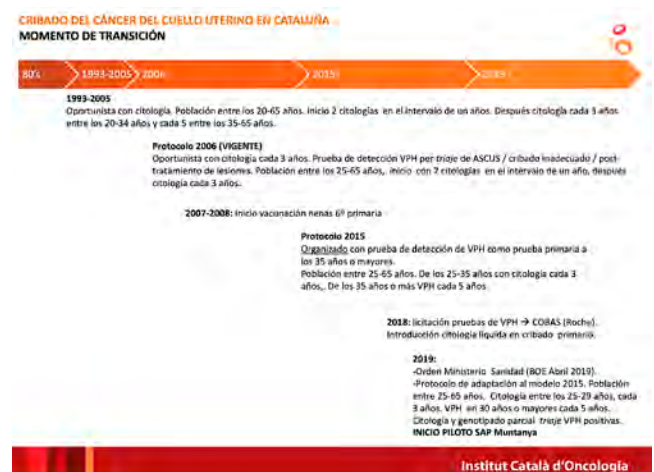
Sin embargo, la pandemia por Covid-19 ha provocado una disrupción en toda la actividad de cribado, anulando y/o retrasando visitas. El piloto de SAP Muntanya se ha alargado en el tiempo y se ha retrasado la implementación en otros territorios. La pandemia también ha propiciado una discusión sobre el uso de la autotoma como alternativa para disminuir la presión asistencial y recuperar la actividad perdida y/o retrasada. La pandemia ha hecho, que a nivel mundial, se esté acelerando la implementación de la autotoma como medio principal de recogida de muestra en muchos de los programas de cribado de CCU. En Cataluña también se está reformulando el programa poblacional en consecuencia. Por ello se está organizando otro piloto en la zona del SAP Delta de Llobregat donde la recogida de la muestra se realice mediante autotoma, con las farmacias como puntos de recogida y entrega de los dispositivos para las mujeres a partir de los 30 años. Este nuevo escenario se evaluará como modelo para un futuro cribado poblacional en todo el territorio. La introducción de la autotoma en el cribado implica también la aceleración de la puesta en marcha del cribado poblacional con invitación, gestionado mediante oficinas de cribado. En este modelo, las mujeres positivas para la prueba de VPH, se las citaría para la realización de una citología de triaje en su centro de atención a la salud sexual y reproductiva (ASSIR) de referencia.

En Cataluña, la sustitución de la citología por la prueba de VPH como prueba primaria, ya sea recogida por el profesional sanitario o mediante autotoma, va a implicar:

- La reorganización territorial de los laboratorios actuales de citología y VPH.
- El cumplimiento de criterios de calidad en todos los procesos de cribado.
- El desarrollo de sistemas integrados de registro de la información.

- La estimación de un aumento de colposcopias por seguimiento de las mujeres VPH positivas, al menos durante la primera ronda de cribado.

Por otro lado, no debemos olvidar que el año que viene, 2022, comienzan a entrar en el cribado las primeras cohortes de mujeres vacunadas contra el VPH mediante el programa escolar de vacunación sistemática (cohorte de nacidas en 1997). Se espera que en las cohortes vacunadas la carga de enfermedad originada por los tipos VPH16 y VPH18 disminuya de manera drástica. Estudios de seguimiento realizados en cohortes vacunadas a los 12-13 años, han evidenciado reducciones de hasta un 88% de los casos de HSIL/CIN2+. Esto puede implicar, en un futuro, la concentración de colposcopistas en unidades especializadas y centralización de las unidades de tratamiento quirúrgico de lesiones. Así como la de actualizar los protocolos de cribado con estrategias específicas para estas poblaciones vacunadas. ■



	CONSEJO INTERTERRITORIAL Sistema Nacional de Salud Ministerio Sanidad. (BOE, 2019)	Protocolo de cribado ACTUALIZACIÓN 2019 (Adaptación modelo 2015)
<b>Población diana</b>	Mujeres de 25-65 años	Mujeres de 25-65 años
<b>Prueba primaria e Intervalo</b>	De 25-34 años: citología cada 3 años. De 35-65 años: VPH cada 5 años.	De 25-29 años: citología cada 3 años. De 30-65 años: VPH cada 5 años.
<b>Novedades</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPH como prueba primaria en mujeres de 35 años o mayores.</li> <li>• Citología de triaje para las VPH positivas.</li> <li>• Cribado organizado poblacional. 5 años como máximo para el cambio.</li> <li>• 10 años como máximo para que el 100% de población diana sea invitada.</li> <li>• Efectivo a partir de 2019.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VPH como prueba primaria en mujeres de 30 años o mayores.</li> <li>• Genotipado parcial (VPH16, VPH18, VPH otros tipos de alto riesgo) y citología como triaje de VPH positivas.</li> <li>• Cribado organizado poblacional con invitación personal.</li> </ul>
<b>Otros</b>		Control de calidad en todos los procesos del cribado.

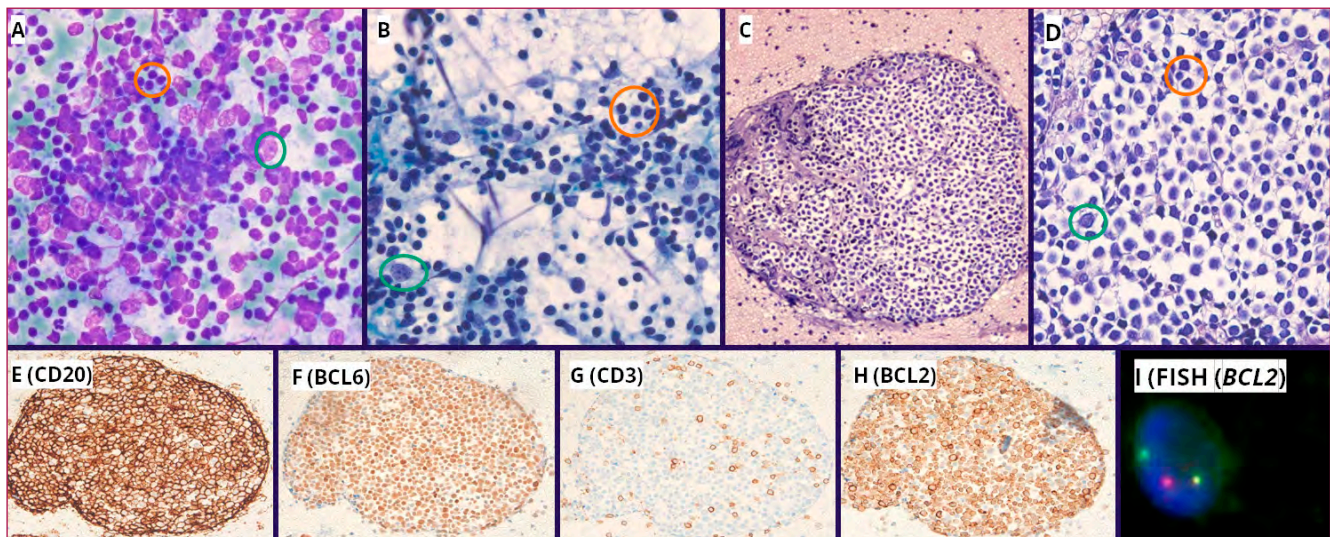


# Diagnòstic inesperat d'un limfoma fol·licular en una punció esplènica amb sospita de metàstasi de carcinoma

**Karmele Saez de Gordo; Roser Esteve; Silvia Alós; Francisco Manuel Perez; Naiara Vega; Olga Balagué.**  
Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Clínic. Barcelona.

Dona de 73 anys, que l'any 2019 va ser diagnosticada d'un carcinoma escatós d'esòfag distal T3N2. Al seguiment es van observar unes lesions nodulars a la melsa, hipercaptants per PET-TC. Es va realitzar una PAAF, per descartar infiltració metastàtica. A les extensions citològiques es veien limfòcits de mida mitjana amb nucli irregular i fenèdres (centròcits), i d'altres de mida

gran amb nucli rodó i nuclèol visible (centroblasts). Al bloc cel·lular tenien tendència d'organitzar-se formant nòduls. El patró immunohistoquímic era compatible amb un limfoma B de centre germinal i al FISH es va observar reordenament del gen BCL2. El diagnòstic definitiu va ser de compatible amb limfoma fol·licular (Fig. 1). ■



**Figura 1.** A i B) Es veu una població limfocitària amb limfòcits de mida moderada, amb nuclis irregulars i fenèdres, marcats amb taronja. Altres eren de mida gran, amb nucli regular i nuclèol visible, marcats amb verd (A- tinció Diff-Quik®, B- tinció papanicolau). C i D) Al bloc cel·lular formava estructures nodulars, i a més augment (D) es poden veure les dos poblacions de limfòcits, on predominaven els de mida moderada, marcats amb taronja, i els més grans, marcats amb verd. E-H) Amb immunohistoquímica les cèl·lules marcaven per CD20 i BCL6 amb co-expressió de BCL2. I) FISH de BCL2 amb sonda break apart, en la que es pot veure una senyal verda i una vermella que indica la translocació del gen BCL2. La senyal groga indica el al·lel no mutat.

# Actinomicosis pulmonar: simuladora de cáncer de pulmón

**J. Pérez Calderiña; O. Gibert; J. López Díaz; Cl. González Mínguez; S.P. Pontes de Sousa; C. Ferrer; L. Luizaga; M. Giner; X.Tarroch.**  
Hospital Universitari Mútua Terrassa.

## Historia clínica

Mujer de 72 años, fumadora de 40 paquetes/año, sin antecedentes patológicos de interés. Presenta cuadro de tos con esputos amarillentos y hemoptoicos de 10 días de evolución, con dolor en zona dorsal, sin fiebre. Analíticamente se observa neutrofilia con linfopenia asociada y elevación de la proteína C reactiva. En la placa de tórax se identifican infiltrados intersticiales bilaterales sin imagen de consolidación, orientándose como neumonía atípica y tratándose con antibioticoterapia.

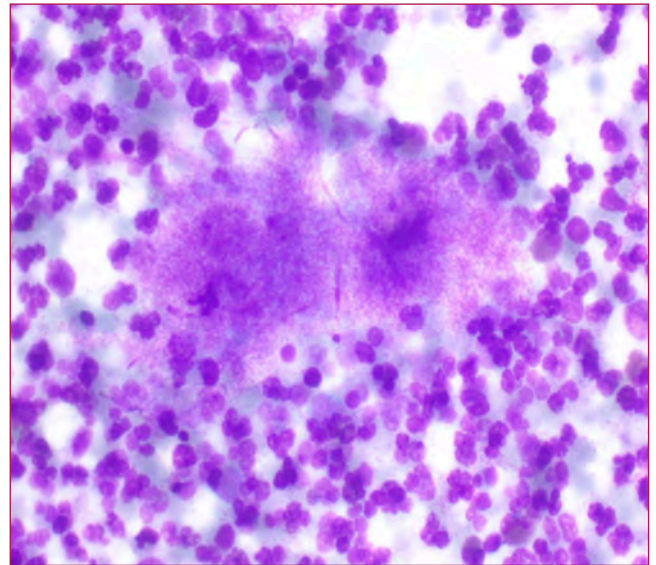
Posteriormente empeoramiento clínico, observándose en el TC toraco-abdominal dos imágenes sugestivas de proceso neoplásico en lóbulo superior e inferior derecho. Se realizó fibrobroncoscopia, visualizándose una mucosa engrosada y mamelonada de aspecto neoplásico.

## Estudio cito-histológico y microbiológico

Se realiza BAS para estudio citológico identificándose extensiones de fondo mucoide con abundante celularidad inflamatoria polimorfonuclear, histiocitaria y escasas células escamosas superficiales. Al examen microbiológico no se observan micobacterias en cultivos ni en tinciones, pero sí la presencia de flora mixta.

La biopsia bronquial y el cepillado bronquial también fueron negativos para malignidad, mostrando únicamente cambios reactivos. Dada la ausencia de malignidad en todas las pruebas realizadas, se decide realizar EBUS. En este, se localizan y puncionan adenopatías mediastínicas y la masa del lóbulo inferior

derecho. En el estudio citológico de la masa (Fig. 1 y 2) se identifica un fondo purulento con abundante celularidad inflamatoria y la presencia de colonias de aspecto basófilo, con microfilamentos que se irradian en la periferia. Se diagnostica de actinomicosis pulmonar sin evidencia de células neoplásicas. Los ganglios mediastínicos tampoco signos de malignidad.



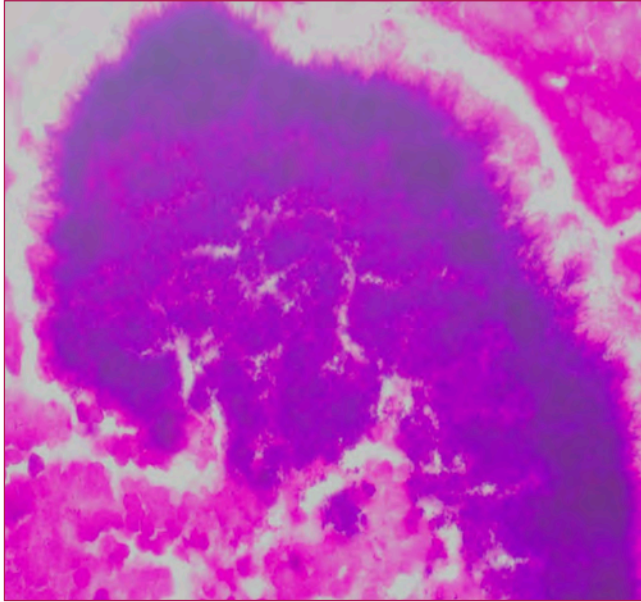
**Figura 1.** Colonia de Actinomyces de aspecto algodonoso, basófila y microfilamentos que se irradian hacia la periferia. DQ 40x.

## Tratamiento y evolución

El paciente realizó tratamiento con amoxicilina, y en el TC de control a las 3 semanas ya presentó disminución significativa del tamaño de ambas masas pulmonares así como de las adenopatías mediastínicas, confirmando la etiología infecciosa de las lesiones.

### Discusión

En la literatura, se han descrito casos de Actinomicosis pulmonar simulando un proceso neoplásico, sobre todo en los estudios radiológicos. La PAAF parece ser el mejor procedimiento diagnóstico para excluir malignidad, siendo más eficaz que la fibrobroncoscopia, y permitiría evitar resecciones innecesarias.



**Figura 2.** Estructura microfilamentosa que adopta un patrón de borde en cepillo. Tinción de Gram x20

### Conclusiones

La Actinomicosis pulmonar es una enfermedad infecciosa crónica, progresiva y supurativa que principalmente aparece en inmunodeprimidos. Su presentación clínica es muy variada, pudiendo simular desde un cuadro infeccioso banal hasta una neoplasia. Es por ello, que ante un cuadro clínico de dudoso origen, con síntomas inespecíficos, pruebas microbiológicas repetidamente negativas y con imágenes radiológicas sospechosas de neoplasia pulmonar se debe pensar en esta posibilidad.

La PAAF es una herramienta sencilla, poco invasiva, económica y de elevada sensibilidad. En muestras representativas, con ausencia de malignidad, la presencia de exudado inflamatorio y bacterias morfológicamente compatibles con Actinomyces permite realizar el diagnóstico. ■

### Bibliografía

1. S. Cibas, Edmund; S. Ducatman, Barbara. Cytology, Diagnostic Principles and Clinical Correlates, Fifth Edition.
2. Rodríguez Costa, Julio; De Agustín Vázquez, Domingo; García Ureta, Ernesto. Cuadernos de Citopatología (Aparato respiratorio). Primera Edición.
3. Keyuri B Patel, Gurudutt Gupta, Menka Shah, Purvesh Patel. Pulmonary actinomycosis in fine needle aspiration cytology. J.Cytol. 2009 Apr; 26(2):94-6.
4. Stamatis Katsenos, Iosif Galinos, Panagiota Styliara, Nikoletta Galanopoulou, Konstantinos Psathakis. Primary Bronchopulmonary Actinomycosis Masquerading as Lung Cancer: Apropos of Two Cases and Literature Review. Case Reports in Infectious Diseases, vol 2015, Article ID 609637, 5 pages, 2015.



# Un hallazgo inusual en citología cervical: metástasis de adenocarcinoma de origen pancreático

**Adrián Puche; Gina Parini; Joan Lop; María Evangelina Patriarca; Pablo Santiago; Ivonne Vázquez; Lara Pijuan; Amparo Quiñonero; Susana Calvo; Imma Soler; Emilia Romero; Tania González-Guerrero; Mónica Bautista; Valeria Chimborazo; Lesly Dayanna Parra; Belén Lloveras.**  
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital del Mar. Barcelona.

## Introducción

Paciente mujer de 57 años con antecedentes patológicos de vitiligo, hipotiroidismo, infección crónica por VHC y apendicectomía.

Oncológicamente destaca un antecedente en 2009 de adenocarcinoma de recto inferior con resección postneoadyuvancia (ypT3N0M0, con afectación de pared vaginal posterior) y quimioterapia adyuvante, actualmente libre de enfermedad. Portadora de colostomía terminal.

Duodenopancreatectomía cefálica en Abril del 2018 por adenocarcinoma ductal de cabeza de páncreas pT1cN1M0 (R0). Inicia el primer ciclo de tratamiento quimioterápico adyuvante que finaliza el 18/10/2018.

El TC de valoración mostró progresión ganglionar en forma de adenopatías de localización laterocervical izquierda, periaortocava e ilíaca izquierda, además de progresión pélvica y periuterina con un engrosamiento de la cavidad endometrial y de cuello uterino, no presente en estudios previos. Ante estos hallazgos, se realizó PAAF de una adenopatía laterocervical, biopsia de la adenopatía inguinal izquierda, y cita con Ginecología.

Los resultados de ambas pruebas resultaron positivos para metástasis de adenocarcinoma pobremente diferenciado. El perfil inmunofenotípico de la lesión es compatible con un origen biliopancreático (coexpresión de citoqueratinas de alto y bajo peso molecular, citoqueratina 7 y citoqueratina 19; ausencia de expresión de citoqueratina 20 y CDX2, con sobreexpresión de p53).

La exploración ginecológica revela una pelvis congelada. El estudio ecográfico resulta no concluyente debido a la imposibilidad de acceder a la cavidad uterina por estenosis vaginal. Se toma muestra de citología cérvico-vaginal, cuyos hallazgos describimos a continuación.

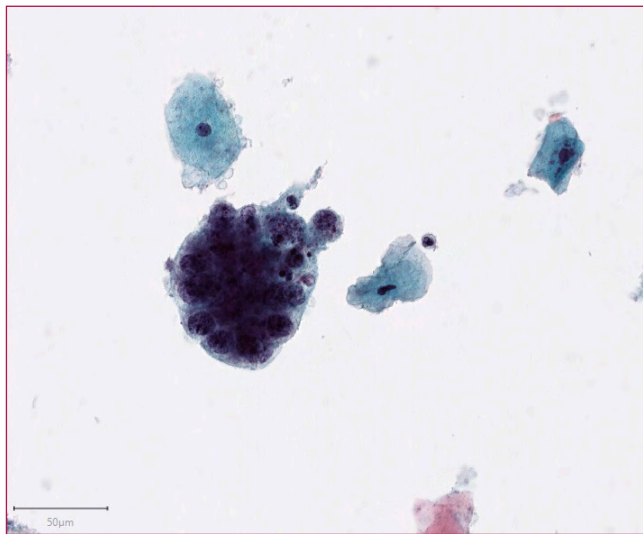
## Descripción microscópica

Se recibe una muestra de citología líquida. La extensión citológica es de fondo hemático, con presencia de detritus celulares y con abundante celularidad escamosa de tipo superficial e intermedia sin atipia. No se identifican células glandulares endocervicales.

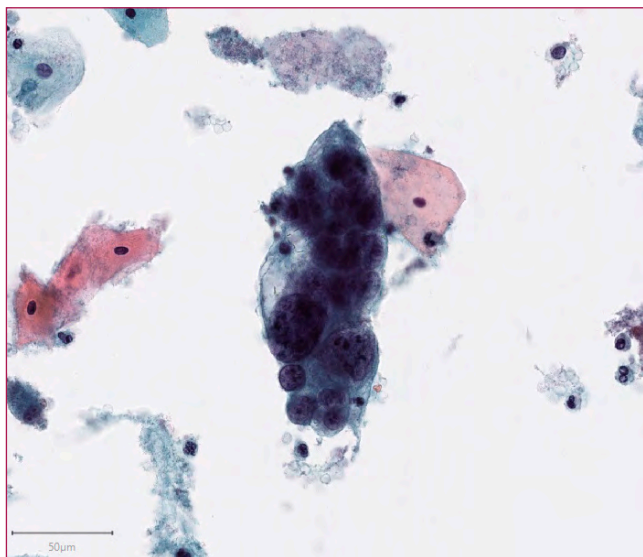
Destaca la presencia de células epiteliales atípicas dispuestas de forma aislada o en grupos desordenados. Algunos de estos agregados adoptan un aspecto glandular. Citológicamente, las células presentan alteración de la relación núcleo-citoplasma a favor del núcleo y un pleomorfismo nuclear marcado. Los núcleos son grandes, irregulares, hipercromáticos, con una membrana nuclear reforzada y nucleolos visibles ocasionales. El citoplasma de dichas células es lábil, pudiéndose observar en algunas de ellas la presencia de vacuolas.

Con estos hallazgos, se establece el diagnóstico citológico de positivo para células malignas compatible con adenocarcinoma pobremente diferenciado. El estudio frente a HPV, mediante técnicas de biología molecular, resulta negativo. Ante los antecedentes clínicos de la paciente, se realiza estudio inmunocitoquímico frente a proteína p53, mostrando sobreexpresión intensa en las células neoplásicas. Estos

resultados sugieren un origen no ginecológico de la lesión, probablemente de origen pancreático teniendo en cuenta los hallazgos clínico-radiológicos.



**Figura 1.** Un agregado de aspecto acinar de células tumorales acompañadas de células escamosas sin atipia.



**Figura 2.** Un pequeño grupo de células tumorales. Obsérvese el detalle nuclear, con pleomorfismo, núcleos hiper cromáticos e irregulares.

### Evolución

La paciente fue sometida a segunda línea de quimioterapia, con mala evolución en forma de desarrollo de implantes peritoneales y ascitis, así como una lesión perianal. Tanto el líquido peritoneal como la biopsia perianal fueron positivos para adenocarcinoma. El estudio inmunohistoquímico de esta lesión también resultó compatible con el primario

pancreático conocido. A pesar de cambio a una tercera línea de quimioterapia la paciente presenta evolución desfavorable siendo exitus.

### Discusión

En este caso describimos la presencia de una metástasis de un adenocarcinoma de páncreas en una extensión cérvico-vaginal.

La bibliografía es escasa, siendo la mayoría de publicaciones descripciones de casos aislados y algunas series cortas<sup>1</sup>. Sin embargo, todas ellas coinciden en que la metástasis a cérvix uterino es un evento extremadamente infrecuente. Se piensa que el reducido espacio, el estroma fibroso y la escasa vascularización del cérvix son factores que lo convierten en una localización de metástasis muy poco probable. En la mayoría de los casos, la afectación cérvico-vaginal aparece a posteriori del diagnóstico del tumor primario, frecuentemente como estadios avanzados de la enfermedad, siendo excepcional que sea la primera manifestación oncológica<sup>1,2</sup>. Clínicamente, esta situación puede manifestarse en forma de sangrado anormal, dolor pélvico o distensión abdominal. Muy raramente las pacientes se muestran asintomáticas.

Dejando aparte el cáncer de colon, de vejiga y de endometrio, que pueden afectar al cérvix por extensión directa, el origen primario más frecuentemente descrito en extensiones cérvico-vaginales es el ovario y la trompa uterina, seguidos del cáncer gástrico, cáncer de mama y melanoma. De manera aislada se han reportado metástasis de cáncer de pulmón, carcinoma renal y cáncer de páncreas<sup>1-6</sup>.

Los estudios publicados sobre metástasis en cérvix en biopsias y en necropsias son similares a los descritos en citología. Series largas de necropsias revelan que la incidencia de metástasis en cérvix es muy baja, un 0.3%<sup>7,8</sup>, siendo más frecuentes los tumores de ovario y trompa uterina, que alcanzan el cérvix vía cavidad endometrial (50% aproximado de los casos). Se han descrito también metástasis de órganos distantes, entre los que destaca el cáncer de mama (27.5%) y el cáncer gástrico (22.5%). Los tipos histológicos son variables, destacando el adenocarcinoma, los carcinomas pobremente diferenciados y carcinomas de células en anillo de sello<sup>7</sup>. En algunos casos, como el adenocarcinoma gástrico, estas células neoplásicas pueden parecerse a un adenocarcinoma de origen primario endocervical, lo cual puede inducir a diagnósticos erróneos<sup>7,9</sup>.

El desarrollo de enfermedad metastásica en el tracto genital condiciona una supervivencia muy corta, menor de un año en la mayoría de los casos, independientemente del tumor primario<sup>2</sup>.

Como conclusión, en citología cérvico-vaginal, debemos sospechar enfermedad metastásica en aquellas extensiones que muestran abundante fondo de necrosis y hallazgos citológicos inusuales como

células en anillo de sello, cuerpos de Psammoma o lesión claramente tumoral en ausencia de lesiones precursoras. La negatividad de las pruebas frente a HPV también apoya a un origen extracervical. Además es de gran importancia una información clínica detallada, dado que en la mayoría de pacientes existe una historia oncológica previa. ■

#### Bibliografía

1. Gupta N, Dudding N, Smith JH. Cytomorphological features of extra-genital metastases in SurePath™ cervical liquid-based cytology: a series of eight cases. *Cytopathology*. 2013 Apr;24(2):123-8. doi: 10.1111/j.1365-2303.2011.00945.x.PMID: 22220573.
2. Pérez-Montiel D, Serrano-Olvera A, Salazar LC, Cetina-Pérez L, Candelaria M, Coronel J, Montalvo LA, de León DC. Adenocarcinoma metastatic to the uterine cervix: a case series. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Mar;38(3):541-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2011.01747.x. PMID: 22353422.
3. Cibas E, Ducatman B. *Cytology. Diagnostic principles and clinical correlates*. 5th ed. Elsevier; 2021. Pg 49 ISBN: 9780323636360
4. Watkin E, Méjean-Lebreton F, Donné C, Devouassoux-Shisheboran M. Abnormal cervical cytology revealing a pulmonary adenocarcinoma. *Cytopathology*. 2010 Dec;21(6):403-6. doi: 10.1111/j.1365-2303.2010.00737.x. PMID: 20180831.
5. Seseke F, Kugler A, Hemmerlein B, Gross AJ, Ringert RH. Metastasis from renal cell carcinoma to the cervix uteri. *Scand J Urol Nephrol*. 1998 Jul;32(4):290-2. doi: 10.1080/003655998750015476. PMID: 9764458.
6. Gupta D, Balsara G. Extruterine malignancies. Role of Pap smears in diagnosis and management. *Acta Cytol*. 1999 Sep-Oct;43(5):806-13. doi: 10.1159/000331294. PMID: 10518134.
7. Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer*. 1984 May 1;53(9):1978-84. PMID: 6322966.
8. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N. Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*. 1950 Jan;3(1):74-85. PMID: 15405683.
9. McCluggage WG, Hurrell DP, Kennedy K. Metastatic carcinomas in the cervix mimicking primary cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ: report of a series of cases. *Am J Surg Pathol*. 2010 May;34(5):735-41. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181d6b8fd. PMID: 20414103.



# Metàstasi a líquid ascític i pleural d'un adenocarcinoma endocervical VPH-relacionat

**Andrea Feu; Gianni Ippoliti; Jan Bosch; Alexandra Matrero; M<sup>a</sup> Àngels Hereu; Isabel Català; Núria Baixeras.**

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge IDIBELL. L'Hospitalet del Llobregat.

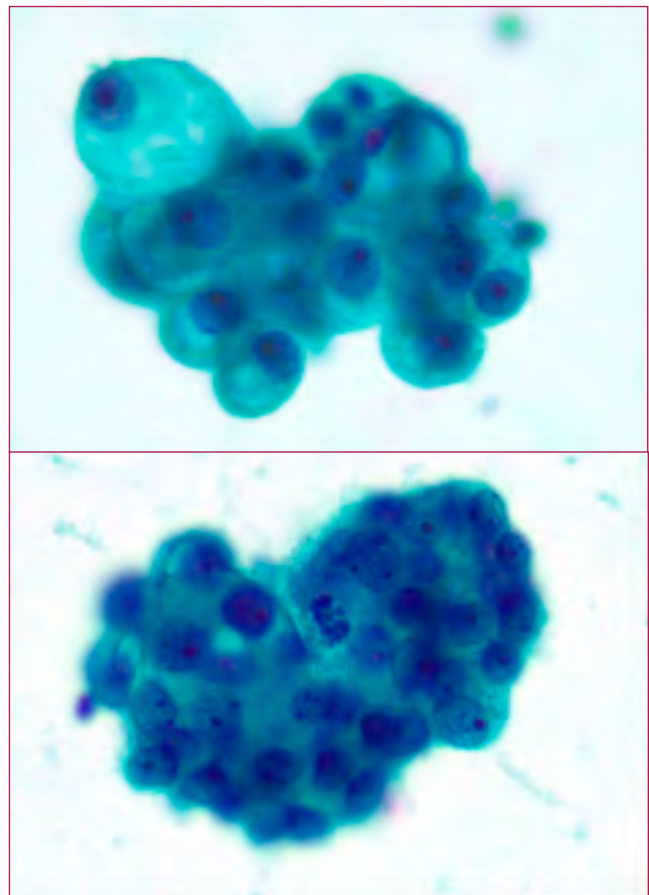
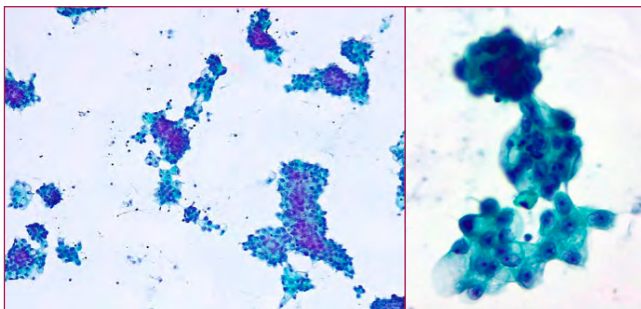
## Història clínica

Dona de 84 anys amb antecedent d'adenocarcinoma endocervical (estadi IIB de la FIGO) i lesió escamosa intraepitelial d'alt grau (HSIL) (CIN3) l'any 2013. Va rebre tractament amb radioteràpia i quimioteràpia amb remissió completa.

Al juliol del 2020, la pacient acudeix a urgències per clínica de distensió abdominal i dispnea en repòs. S'orienta el cas com un quadre d'anasarca amb vessament ascític i pleural. A la TAC toraco-abdominal destaca un engruiximent concèntric de la mucosa gàstrica, suggestiva de linitis gàstrica. S'indica una paracentesi i una toracocentesi amb estudi citològic del líquid ascític i pleural i una endoscòpia digestiva alta.

## Troballes citològiques

A les extensions citològiques i bloc cel·lular del líquid ascític i pleural destacava abundant cel·lularitat epitelial atípica disposada en grups tridimensionals i nius cohesius irregulars amb ocasionals cèl·lules mesotelials i limfòcits de fons. Les cèl·lules eren grans, amb nuclis irregulars, cromatina vesicular, nuclèols prominents, citoplasmes amb vacúols i s'identificaven algunes figures de mitosi (Fig. 1).

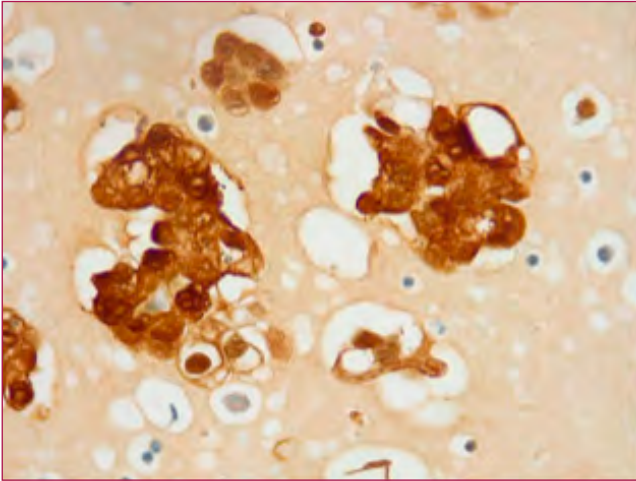


**Figura 1.** Extensions citològiques del líquid ascític (Papanicolaou x 100 i x 630).

El diagnòstic va ser positiu per a cèl·lules malignes compatible amb adenocarcinoma.

Els adenocarcinomes que metastatitzen més freqüentment a peritoneu i pleura són els d'origen ginecològic (sobretot el carcinoma serós d'alt grau d'ovari), gastrointestinal i mamari. Per filiar l'origen,

es va realitzar una bateria immunocitoquímica àmplia sobre el bloc cel·lular que va mostrar expressió de PAX8 i no va evidenciar expressió de WT1, Calretinina, Receptors d'estrògens, CK20, CDX2 i Napsina A. El patró d'expressió de p53 va ser «wild type». Aquests resultats no eren compatibles amb un carcinoma serós d'alt grau d'ovari i, coneixent els antecedents oncològics de la pacient, es va realitzar una p16 que va resultar ser positiva (Fig. 2).



**Figura 2.** Immunocitoquímica positiva a p16 sobre el bloc cel·lular (x400).

Davant la positivitat de p16, es va dur a terme sobre el bloc cel·lular del líquid ascític la detecció del Virus Papil·loma Humà (VPH) mitjançant Anyplex II VPH 28 amb resultat positiu per VPH d'alt risc (18 i 73).

### Diagnòstic

El diagnòstic citològic definitiu del líquid ascític i pleural va ser de carcinoma d'alt grau compatible amb metastasi d'adenocarcinoma endocervical VPH-relacionat.

D'altra banda, l'endoscòpia digestiva alta no va mostrar alteracions i l'estudi histològic de les biòpsies gàstriques posava de manifest una gastritis crònica sense evidència de neoplàsia.

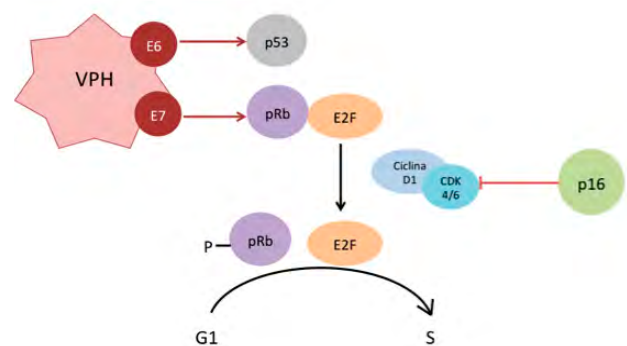
### Discussió

Recentment la International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC) ha proposat una classificació dels adenocarcinomes endocervical (AEC) alternativa a la de la Organització Mundial de la Salut 2014.

La IECC separa els AEC en dos grans categories: VPH-relacionats i no relacionats. Els AEC VPH-relacionats són els més freqüents (>95%) i els VPH causals més comuns són el tipus 18, 16 i 45. Es caracteritzen per la presència de mitosis luminals i apoptosi, per l'expressió positiva de p16 (en un 95%) i per tenir un pronòstic favorable. En canvi els AEC no VPH-relacionats (inclouen l'adenocarcinoma tipus gàstric, el carcinoma de cèl·lula clara, l'adenocarcinoma endometroide, l'adenocarcinoma mesonèfric i l'adenocarcinoma NOS) apareixen en dones d'edat més avançada i solen tenir un pronòstic desfavorable.

Així doncs, aquesta classificació utilitza característiques histològiques i marcadors moleculars per afinar el diagnòstic i el pronòstic de pacients amb AEC.

El potencial oncogènic del VPH està relacionat amb la transcripció de les oncoproteïnes E6 i E7. E6 promou la ubiquitinització i degradació de p53 i E7 la degradació i inactivació de la proteïna supressora de tumors Retinoblastoma (pRb). La disminució de pRb resulta en una sobre-activació del factor de transcripció E2F i una progressió del cicle cel·lular de fase G1 a fase S que comporta un increment de la proliferació cel·lular. D'altra banda, p16 és una proteïna supressora de tumors inhibidora de quinases dependents de ciclina, que actuarà evitant la progressió a fase S del cicle cel·lular. Així doncs, la degradació i inactivació de pRb es tradueix en un increment de p16. Dit d'una altra manera, l'expressió immunohistoquímica de p16 és un marcador subrogat d'infecció oncogènica del VPH. (Fig. 3).



**Figura 3.** L'oncoproteïna E7 del VPH inactiva pRb pel que hi ha sobre activació del factor de transcripció E2F que es tradueix per una progressió del cicle cel·lular a fase S. Secundàriament hi ha un increment de p16 (proteïna inhibidora de quinases dependents de ciclina) amb l'objectiu d'inactivar la via.

Per tal de complementar el nostre diagnòstic, vàrem revisar la biòpsia cervical de l'any 2013. Es va realitzar estudi immunohistoquímic de p16 i estudi molecular de VPH; p16 va ser positiva i es van detectar també

els tipus 18 i 73. Segons les noves guies, el diagnòstic de la biòpsia endocervical del tumor primari seria d'adenocarcinoma endocervical VPH-relacionat.

La disseminació metastàtica a peritoneu i pleura de l'AEC és infreqüent. El principal diagnòstic diferencial és el carcinoma serós d'ovari d'alt grau, per la seva elevada freqüència en vessaments ascítics i pleurals. Tanmateix, altres neoplàsies d'origen ginecològic, gastrointestinal (en el nostre cas s'afegia també la sospita clínica) i mamari poden ser la causa de vessaments malignes secundaris.

Ara per ara, no hi ha casos publicats a la literatura sobre la detecció de metàstasi d'AEC mitjançant la detecció del VPH en mostres citològiques de líquids ascítics i pleurals.

## Conclusió

La rellevància d'aquest cas rau, per una banda, en la utilitat de p16 com a marcador subrogat d'infecció oncogènica per VPH.

I per altra, en la importància diagnòstica i pronòstica de l'estudi molecular del VPH en mostres citològiques no ginecològiques sospitoses de metàstasi de tumors primaris o de neoplàsies d'origen desconegut. ■

## Bibliografia

1. Stolnicu S, Barsan I, Hoang L, Patel P, Terinte C, Pesci A, Aviel-Ronen S, Kiyokawa T, Alvarado-Cabrero I, Pike MC, Oliva E, Park KJ, Soslow RA. International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification (IECC): A New Pathogenetic Classification for Invasive Adenocarcinomas of the Endocervix. *Am J Surg Pathol*. 2018 Feb;42(2):214-226. doi: 10.1097/PAS.0000000000000986. PMID: 29135516; PMCID: PMC5762258.
2. Stolnicu S, Hoang L, Soslow RA. Recent advances in invasive adenocarcinoma of the cervix. *Virchows Arch*. 2019 Nov;475(5):537-549. doi: 10.1007/s00428-019-02601-0. Epub 2019 Jun 17. PMID: 31209635; PMCID: PMC6864265.
3. Ren H, Pors J, Chow C, Ta M, Stolnicu S, Soslow R, Huntsman D, Hoang L. Evaluation of human papillomavirus (HPV) prediction using the International Endocervical Adenocarcinoma Criteria and Classification system, compared to p16 immunohistochemistry and HPV RNA in-situ hybridization. *J Pathol Transl Med*. 2020 Nov;54(6):480-488. doi: 10.4132/jptm.2020.07.18. Epub 2020 Aug 31. PMID: 32854489; PMCID: PMC7674758.
4. WHO Classification of Female Genital Tumors (5th Edition).
5. Bizzarri N, Pedone Anchorà L, Cattani P, De Vincenzo R, Marchetti S, Conte C, Chiantera V, Gallotta V, Guelli Alletti S, Vizzielli G, Costantini B, Fagotti A, Fanfani F, Scambia G, Ferrandina G. Peritoneal HPV-DNA test in cervical cancer (PIONEER study): A proof of concept. *Int J Cancer*. 2021 Mar 1;148(5):1197-1207. doi: 10.1002/ijc.33380. Epub 2020 Nov 27. PMID: 33152105.



# Pitfall alert! La metàstasi disfressada

**Xavier Ara Mancebo; Mario Giner Pichel; Marta Serra Riba; Carmela Iglesias Felip; Josep Castellví Vives; Angel García Jimenez; Eva Fuentes Camps; Carmen Alborch Gil; Maria Carme Dinarès Fernández.**

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

## Introducció

Presentem un repte diagnòstic en un cas orientat com a carcinoma metastàtic, on la informació sobre els antecedents patològics era decisiva.

## Cas clínic

Dona de 76 anys amb antecedents d'exèresi de tumor uterí fa 25 anys i sigmoidectomia per adenocarcinoma (pT3N0) dos anys enrere. En el control per la neoplàsia colònica, es realitzen TC i PET que descriuen diverses adenopaties ilíacques bilaterals hipercaptants, una d'elles de creixement progressiu sospitosa de recidiva de la neoplàsia intestinal. Es realitza PAAF i biòpsia concomitant del conglomerat adenopàtic ilíac esquerre.

## Resultats

S'obtenen sis extensions citològiques (3 Diff-Quik® i 3 papanicolaou) i un bloc cel·lular de la PAAF. Les extensions mostren fons hemàtic amb cossos limfoglandulars i limfòcits, representatiu de gangli limfàtic, on s'observa una població cel·lular epitelioida, monòtona, que es disposa formant grups i plaques de mida variable, alguns amb patró papil·lar i eixos fibrovasculars, i d'altres amb patró rosetoide en relació a un material amorf eosinòfil dens. Aquesta cel·lularitat presenta nuclis de mida petita-mitjana, arrodonits, de contorns regulars, amb cromatina granular fina, ocasionals fenedures i petit nuclèol i citoplasmes escassos o inaparents, o bé elongats en forma de cua. S'identifiquen mitosis aïllades, sense necrosi.

Pel patró papil·lar i amb la sospita d'un possible origen renal, es realitza un estudi immunohistoquímic inicial amb CDX2, CK7, CK20, SATB2, CD10, vimentina, PAX8 i racemasa, sobre el bloc cel·lular, on la cel·lularitat atípica només demostra una expressió positiva per CD10, vimentina i SATB2. En un segon temps s'amplia el panell immunohistoquímic on s'observa una expressió positiva intensa per receptors hormonals (estrògens i progesterona) i negativa per CK AE1/AE3, CAM5.2 i EMA. Això descarta l'origen epitelial i el diagnòstic de

carcinoma papil·lar renal. Revalorant els antecedents patològics de la pacient i la biòpsia, es planteja com a primera opció diagnòstica una metàstasi d'un sarcoma de l'estroma endometrial de baix grau (SEE-BG). En l'exèresi posterior es confirma el diagnòstic de SEE-BG, amb patró cordonal sexual.

## Discussió

Els tumors relacionats amb el SEE suposen entre el 7-25% dels tumors uterins mesenquimals i menys d'un 1% de totes les neoplàsies primàries<sup>1-3</sup>. Es divideixen en quatre categories segons les característiques morfològiques i moleculars: 1) nòdul de l'estroma endometrial, 2) SEE-BG, 3) SEE d'alt grau, i 4) sarcoma uterí indiferenciat<sup>4</sup>.

El SEE-BG s'ha descrit en dones de 16 a 83 anys (mitjana de 52) i es presenta amb sagnat genital o bé és asimptomàtic. Macroscòpicament, són lesions mal delimitades a cavitat o paret uterina, de color groguenc-bru, que envaeixen el miometri. En histologia s'observen grups cel·lulars densos i irregulars que formen llengüetes infiltratives. Les cèl·lules són uniformes, de nucli entre ovalat i fusiforme, sense atípia rellevant, i citoplasma escàs, que recorda a cèl·lules de l'estroma endometrial normals en fase proliferativa.<sup>1,4</sup>

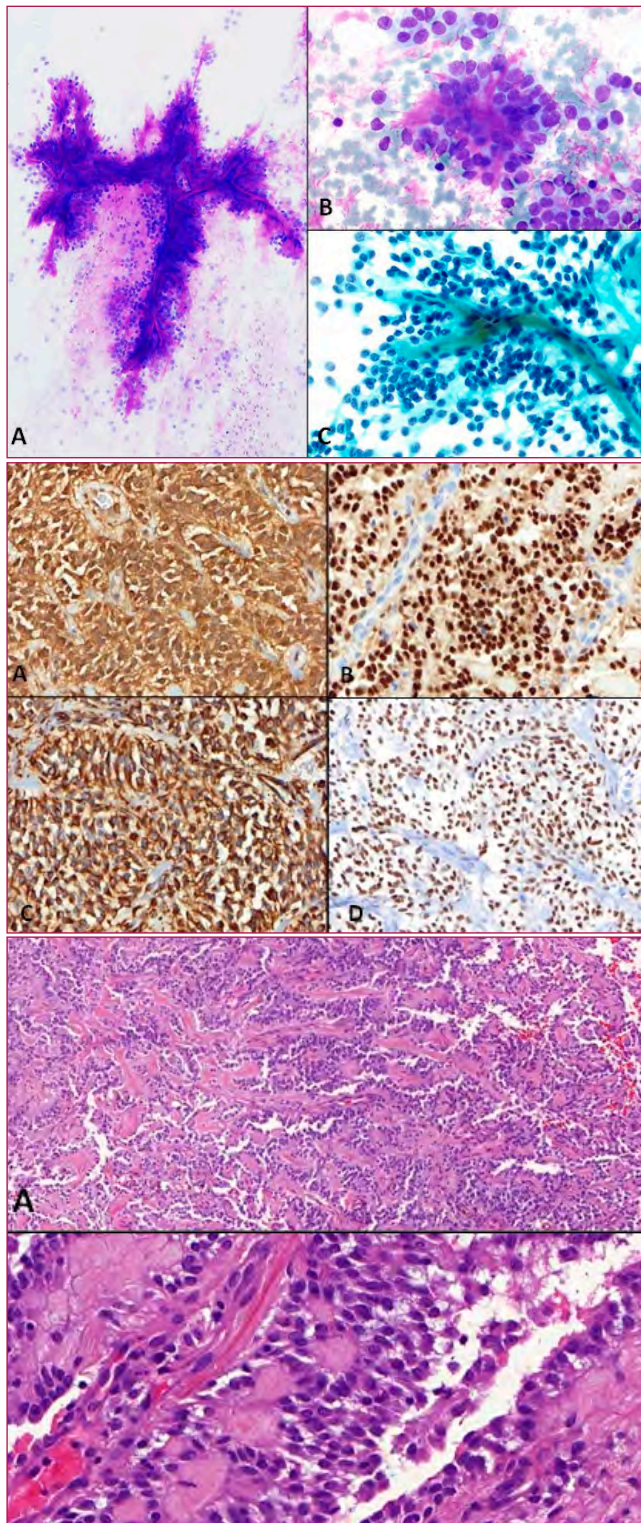
Existeixen diverses variants morfològiques, fet que suposa una dificultat diagnòstica tant en mostres citològiques com histològiques<sup>2</sup>. Entre aquestes trobem, en un 15-20% dels casos<sup>5</sup>, la diferenciació de tipus cordó sexual, caracteritzada per un patró glandular en cordons. En les extensions citològiques destaca la presència de material hialí i cèl·lules soltes «en cometa»<sup>5</sup>. Immunohistoquímicament la variant pot expressar inhibina, calretinina, Melan-A, WT1 i CD99<sup>1</sup>; en el nostre cas, a més de l'expressió característica en SEE-BG de CD10 i receptors hormonals, es va observar positivitat per a CD99. L'expressió de SATB2 resultà un factor de confusió, ja que donava suport a un primari colònic, però recentment es descriu en un 83% dels SEE-BG<sup>6</sup>.

Un gran avenç en la classificació dels SEE és la caracterització molecular determinada pels gens implicats en la seva patogènesi. Dos terços dels SEE-BG presenten fusions en gens de la família polycomb, relacionats amb la remodelació de la cromatina, essent

la fusió més comú JAZF1-SUZ12 seguida de JAZF1-PHF1, EPC1-PHF1, i MEAF6-PHF1<sup>4</sup>. En el nostre cas es va detectar la fusió de JAZF1-PHF1 per NGS; la implicació de PHF1 s'ha associat al patró cordonal sexual<sup>7,1</sup>.

El pronòstic és favorable tot i la capacitat de recurrència, passats mesos o anys del diagnòstic inicial<sup>3</sup>, amb un risc de metastàsis ganglionars que arriba al 30-44%<sup>1,8</sup>.

Finalment, d'aquest cas volem destacar en el biaix generat per la manca d'informació clínica acurada. S'orientava com a metastasi de neoplàsia colònica perquè era l'últim antecedent del qual es tenia constància i pel qual feia seguiment la pacient. A més, a la història clínica no figurava el resultat de l'estudi histològic de l'histerectomia, realitzada en un altre centre. Les tècniques immunohistoquímiques resultaren determinants, però amb una interpretació acurada. ■



#### Bibliografia

1. Hoang L, Chiang S, Lee C-H. Endometrial stromal sarcomas and related neoplasms: new developments and diagnostic considerations. 2017 [cited 2021 Mar 23]
2. Abdelkader A, Giordagze T. Cytological-Pathologic Correlation Retroperitoneal low grade endometrial stromal sarcoma with florid endometrioid glandular differentiation: Cytologic-histologic correlation and differential diagnosis. 2019 [cited 2021 Mar 23]
3. Baniak N, Adams S, Lee CH, Chibbar R, Kanthan R. Extrapelvic Metastases in Endometrial Stromal Sarcomas: A Clinicopathological Review With Immunohistochemical and Molecular Characterization. *Int J Surg Pathol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Mar 23];27(2):208–15.
4. Herrington CS, (ed.), Editorial Board WHOCOT. WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours. 5th ed. International Agency for Research on Cancer, 2020.
5. Nishikimi K, Habuka N, Okazima Y, Tate S, Nagai Y, Nakano M, et al. Cytologic findings of low grade endometrial stromal sarcoma with sex cord-like differentiation: A case report. *Acta Cytol* [Internet]. 2010 [cited 2021 Mar 23];54(1):85–8.
6. Le Page C, Almadani N, Turashvili G, Bataillon G, Portelance L, Provencher D, Mes-Masson AM, Gilks B, Hoang L, Rahimi K. SATB2 Expression in Uterine Sarcoma: A Multicenter Retrospective Study. *Int J Gynecol Pathol*. 2021 Mar 15. doi: 10.1097
7. D'Angelo E, Ali RH, Espinosa I, Lee CH, Huntsman DG, Gilks B, et al. Endometrial stromal sarcomas with sex cord differentiation are associated with phf1 rearrangement. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Mar 23];37(4):514–21.
8. Signorelli M, Fruscio R, Dell'Anna T, Buda A, Giuliani D, Ceppi L, et al. Lymphadenectomy in uterine low-grade endometrial stromal sarcoma: An analysis of 19 cases and a literature review. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2010 Oct 1 [cited 2021 Mar 29];20(8):982.



# Carcinoma anàleg secretor de mama (MASC)

**M. Baqué-Alegre; M. Serra; M. Alberola; S. Ramón y Cajal; C. Dinarès.**  
 Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

## Cas clínic

Presentem el cas d'una dona de 43 anys natural del Perú, sense hàbits tòxics, que consulta al nostre centre per presentar una tumoració sòlida, palpable al lòbul superficial de la glàndula paròtide dreta, de 7 mesos d'evolució, amb un creixement sobtat l'últim mes. Com a antecedents patològics únicament destaca una hiperprolactinèmia detectada al seu país, sense controls en els darrers 5-6 anys.

La ecografia mostra una lesió nodular lobulada lleument hipoecogènica de contorns ben delimitats, que per imatge s'orienta com un tumor de Warthin o una adenopatia. Posteriorment se li realitza una TC que no mostra signes de necrosis, invasió a parènquima glandular ni afectació ganglionar.

Se li realitza una PAAF guiada per palpació de la lesió de la qual s'obtenen 7 extensions citològiques, que es tenyeixen amb tinció de Diff-Quik® i Papanicolau, i un bloc cel·lular.

## Troballes citològiques

Les extensions citològiques presenten un fons lleugerament hemàtic i estan constituïdes per una cel·lularitat epitelioida que es disposa formant plaques, i ocasionals papil·les amb un eix fibrovascular central. Les cèl·lules tumorals presenten citoplasma de vores mal definides, vacuolat amb nuclis de forma arrodonida, homogenis i nuclèol visible. Es distingeixen secrecions metacromàtiques intracitoplasmàtiques i en el fons de les extensions.

Es realitzen tècniques immunohistoquímiques sobre el bloc cel·lular on la cel·lularitat tumoral presenta una expressió positiva per GATA3, S100, CK7, SOX 10 i focalment per Mamaglobina+GCDF i una expressió negativa per DOG1.

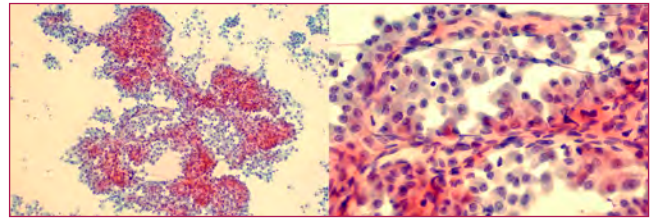


Figura 1. Papanicolau (10x, 40x)

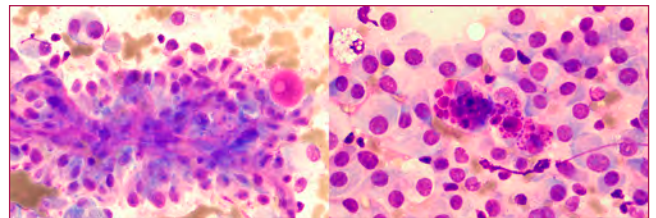


Figura 2. Diff-Quik® (40x)

## Diagnòstic

Carcinoma anàleg secretor de mama (MASC), categoria VI de la classificació de Milà.

## Discussió

El MASC és un tumor de glàndula salival, descrit per primer cop l'any 2010, que presenta similituds histològiques amb el carcinoma secretor de mama. La seva designació oficial és carcinoma secretor.

Té més incidència en homes que en dones (1,4:1) i es presenta entre els 13 i els 77 anys d'edat. Apareix freqüentment com una massa asimptomàtica a la glàndula paròtide, però també està descrit a la cavitat oral, llavi, paladar tou i mucosa oral.

És una neoplàsia caracteritzada per presentar importants similituds histològiques i immunohistoquímiques amb el carcinoma de cèl·lules acinars i el carcinoma secretor de mama. En citologia el diagnòstic d'aquesta entitat pot ser un repte a causa

## RODA DE CASOS

de la varietat en les troballes citològiques on cal tenir en compte la morfologia cel·lular, la immunohistoquímica i les troballes moleculars, sabent que el MASC expressa S100 i Mamaglobina, sent negatiu per DOG1. Per a la confirmació diagnòstica és de gran ajuda la detecció mitjançant FISH de la translocació t(12;15)(p13;q25) resultant en la fusió gènica ETV6-NTRK3, específica del MASC davant d'altres tumors de glàndula salival però que també es troba present al carcinoma secretor de mama, al fibrosarcoma infantil, al nefroma mesoblàstic congènit i en rars casos de leucèmia mieloide.

En el diagnòstic diferencial principalment s'hi troben el carcinoma de cèl·lules acinars i el carcinoma mucosecretor de baix grau podent-se establir també amb algunes presentacions del carcinoma adenoide quístic. (Taula 1).

Es considera un tumor de baix grau, amb potencial de transformació a carcinoma d'alt grau. El tractament d'elecció és la parotidectomia junt a buidament ganglionar cervical, amb valoració de posterior radioteràpia adjuvant. ■

Cel·lularitat	MASC	C. Mucoepidermoide	C. Cèl·lules Acinars
Quantitat	Abundant	Escassa	
Patró	Papil·lar, niu sòlids, llençol	Grups cel dispersos i cèl soltes	Grups cel, cèl soltes, frag amb vasos
Fons	Mucós	Mucós	Granular amb nuclis nus
Detalls	Cèl toves, nuclis de baix grau	Cèl toves eosinòfiles, clares o vacuolades, cèl intermèdies i/o cèl escamoses	Cèl acinars grans
Nuclèol	Discret, central	Discret	Variable, pot ser prominent
Citoplasma	Moderat, eosinòfil o vacuolat	Variable	Ampli, granular
HQ	Mucicarmina i PAS-D pel material extracel	Mucicarmin intracel + a cèl mucinoses	PAS-D + grànuls citop; mucicarmina -
IHQ	+ S100, mamaglobina - p63, p40, DOG1	+p63, p40, DOG1 variable - S100, mamaglobina	+ DOG1 - p63, p40, mamaglobina, S100
Diagnòstic molecular	t(12;15): ETV6-X	t(11;19)(q21;p13): CRTCL-MAML2	No
Pronòstic	Freqüent tumor de baix grau, rars casos de metàstasis i mort	Bon pronòstic, supervivència 95%	Supervivència als 5 anys 91%, 88% als 10. Metàstasis i recurrència freqüent
Tractament	Ressecció quirúrgica, dissecció limfàtica	Ressecció quirúrgica	Excisió quirúrgica, radioteràpia

Taula 1. Característiques de les entitats incloses en el diagnòstic diferencial del MASC.

### Bibliografia

1. Marina Alexandra Gavín-Clavero, M. Victoria Simón-Sanz, Ana M. López-López, Alberto Valero-Torres, Esther Saura-Fillat. Diagnòstic, tractament i seguiment d'un tumor de reciente descripció: el carcinoma anàleg secretor de mama (MASC) de glàndula salival. A propòsit de 2 nous casos. Rev Esp Cirug oral y Maxilofac. 2017; 39(4): 221-228.
2. Francisco Merino Domingo, María Blanco, Ignacio Zubillaga, Víctor Zafra, Claudio Ballestín, Gregorio Sánchez Aniceto. Carcinoma anàleg secretor de mama: revisió de diagnòstic i tractament a propòsit de 2 casos. Rev Esp Cirug oral y Maxilofac. 2018; 40(1): 15-21.
3. M. F. Gonzalez, I. Akhtar, V. Manucha. Additional diagnostic features of mammary analogue secretory carcinoma on cytology. Cytopathology. 2018; 29(1):100-103.



# Lesión en glándula parótida: Carcinoma de células acinares

**Mariona Méndez Olavide; Elena Estarán Silván; Ana Subirats Gómez; Anna Angosto Domínguez, Pilar Buetas Coscolluela.**  
Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida.

## Introducción

El carcinoma de células acinares es un tumor maligno de glándula salival. Su localización más frecuente es en la glándula parótida. Presentamos un caso clínico cuyo estudio citológico consideramos que es representativo de esta entidad.

## Caso clínico

Hombre de 87 años con antecedentes patológicos de hipotiroidismo, hipertensión arterial y fibrilación auricular. Consulta por lesión de 2 cm, de localización pre-auricular derecha y de consistencia dura que ha ido aumentando progresivamente en los últimos dos años. Se realiza TAC donde se objetiva una lesión localizada en lóbulo externo de parótida y se decide realización de PAAF.

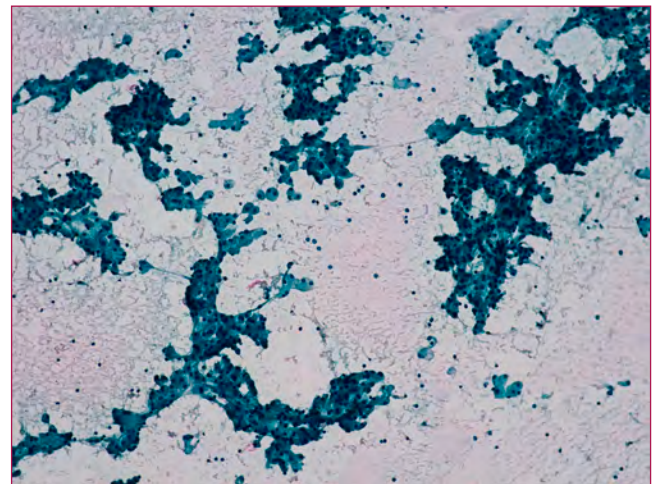
## Estudio citológico

En las extensiones se observa abundante celularidad que se dispone formando grupos desorganizados y arborescentes, células sueltas y núcleos desprovistos de citoplasma. Son células grandes con citoplasma amplio, espumoso o microvacuolado, de bordes imprecisos. Los núcleos son pequeños, redondeados, la mayoría de ellos excéntricos, con presencia de nucleolo en algunos de ellos. También se visualizan pequeños núcleos desnudos que se disponen sobre un fondo granular.

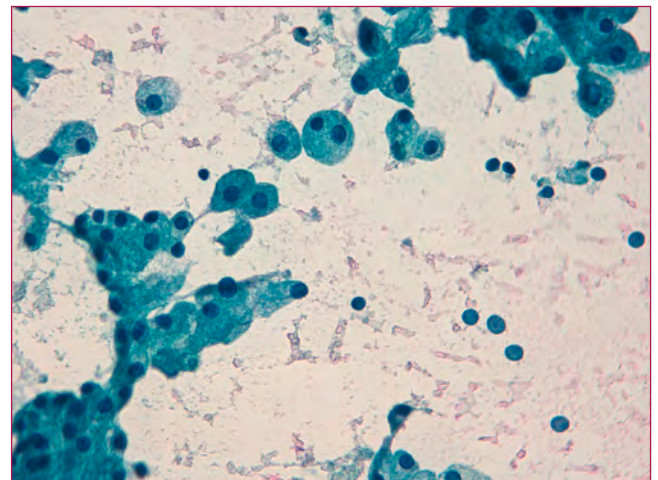
Inicialmente descartamos que se trate de glándula salival normal, dado que la arquitectura no es la típica distribución en rosetas o esferas celulares del tejido salival no tumoral, sino que en nuestro caso, vemos grupos o placas desorganizadas.

Ante esta celularidad grande con abundante citoplasma sin atipia, se realiza diagnóstico diferencial entre los siguientes tumores: Carcinoma de células acinares,

Oncocitoma y Tumor de Warthin, decantándonos finalmente por el Carcinoma de células acinares pues cumple todas las características observadas en nuestro caso. Se diagnostica por tanto, como SUGESTIVO DE CARCINOMA DE CELULAS ACINARES.



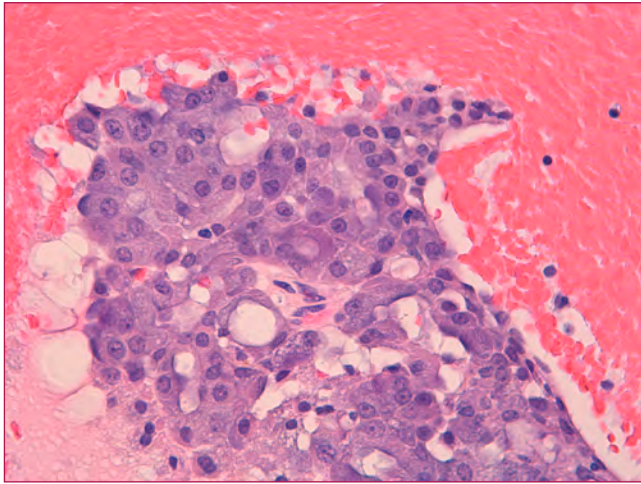
**Figura 1.** Extensión hipercelular formada por grupos desorganizados y arborescentes, y células sueltas (Pap, 10x).



**Figura 2.** Celularidad grande y homogénea. Las células presentan un citoplasma amplio, microvacuolado y de bordes imprecisos. Los núcleos son pequeños y redondeados, excéntricos y con nucleolo en algunos de ellos (Pap, 40x).

### Estudio histológico

Recibimos también el bloque celular en el que vemos abundante material hemático englobando fragmentos de una proliferación de células neoplásicas. Se trata de células grandes homogéneas y poligonales, con citoplasma mal delimitado, amplio, ligeramente basófilo y microvacuolado. También constatamos que la mayoría de las células tienen núcleos excéntricos, algunas de ellas con nucleolo visible.



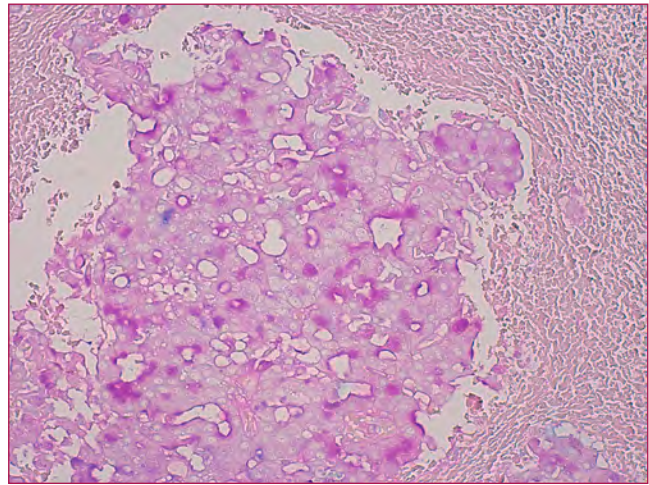
**Figura 3.** Bloque celular que muestra fragmentos de una proliferación de células neoplásicas. (H-E, 40x).

Ante nuestra sospecha de Carcinoma de células acinares, se solicita tinción histoquímica de PAS que resalta la positividad de los gránulos de zimógeno característicos del citoplasma de las células serosas acinares. Se diagnostica como compatible con carcinoma de células acinares y se recomienda exéresis de la lesión para completar estudio.

En la pieza de parotidectomía derecha se observa una lesión multinodular heterogénea de coloración rosada.

En la microscopía se objetiva una proliferación de células dispuestas en un patrón sólido, que contactan directamente con el margen de resección quirúrgico.

En cuanto a la celularidad, se confirman las características celulares del carcinoma de células acinares. Realizamos nuevamente un PAS-AA donde confirmamos la positividad de los granulos de zimógeno y un Ki67 que resulta ser de un 7%, lo cual es consecuente con un carcinoma que generalmente no es agresivo y tiene un buen pronóstico. No obstante, debido a la presencia de un margen afecto por el tumor, factor de mal pronóstico, se decide que el paciente es candidato a tratamiento con radioterapia.



**Figura 4.** Con la tinción histoquímica PAS-AA resalta la positividad de los gránulos de zimógeno característicos del citoplasma de las células acinares. (PAS-AA, x40).

### Conclusiones

El carcinoma de células acinares es una neoplasia maligna de glándula salival poco frecuente. Más del 90-95% de los carcinomas de células acinares se localizan en glándula parótida. La edad media de presentación es de 50 años y predomina en mujeres. Clínicamente se presenta como una masa solitaria de crecimiento lento. Se trata de un tumor que carece de atipia citológica, por lo que en ocasiones las extensiones pueden ser muy inocentes y puede resultar difícil diferenciarlo de las células acinares normales. Por lo tanto, es importante analizar con detalle su arquitectura. Es un tumor que generalmente no es agresivo, pues su supervivencia a los 20 años es de un 90%. No obstante, hay factores como un gran tamaño tumoral, la resección incompleta o las metástasis, que le confieren un peor pronóstico. ■

### Bibliografía

1. Elsheikh T. Citopatología por punción-aspiración de las glándulas salivales. En: Atkinson, Silverman, editores. Atlas de dificultades diagnósticas en citopatología. Versión en español de la primera edición de la obra original en inglés. Madrid: Harcourt; 2000. 451-480.
2. Simpson R.H.W, Chiose S, Katabi N., Leivo I., Viehl P. Williams M.D. Tumours of salivary gland. Malignant tumours. Acinic cell carcinoma. En: Adel K. Naggar, John K.C. Chan, Jennifer R. Grandis, Takashi Takata, Pieter J. Slootweg. WHO Classification of Head and Neck tumours. Cuarta edición. Lyon, 2017. 166-167.
3. Swati Mehrotra, Mousa A. Al-Abbadi, Güliz A. Barkan, Stefan E. Pambuccian, Philippe Vielh, He Wang, and Eva M. Wojcik. Chapter 7: Malignant. En: William C. Faquin, Esther Diana Rossi. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Primera edición. Suiza: Springer, 2018. 97-138.
4. Kristen A. Atkins, Celeste N. Powers. Punción aspiración de las glándulas salivales. En: Barbara F. Atkinson. Atlas de diagnóstico citopatológico. Segunda edición. Madrid: Elsevier España. 2005. 498-525.



# Estudi citològic d'un nòdul pulmonar solitari en una dona no fumadora

**Ricardo López; Sílvia Alòs; Roser Esteve; Francisco M. Pérez; Naiara Vega; Daniel Martínez; Jose Ramírez.**  
Hospital Clínic; Barcelona.

## Història clínica

Presentem el cas d'una dona de 69 anys, no fumadora i sense antecedents patològics d'interès. Va consultar al seu metge d'atenció primària per tos i expectoració de sis mesos d'evolució. Com a proves complementàries es van sol·licitar una radiografia de tòrax i unes proves funcionals respiratòries.

A la radiografia de tòrax es va identificar un nòdul retrocardíac, pel que es va recomanar la realització d'un TC toràcic. En aquesta exploració es va confirmar l'existència d'un nòdul de 2,3 cm en el lòbul inferior esquerre, de contorns lobulats, amb lleu retracció pleural i suggestiu d'un procés neoproliferatiu pulmonar primari. Davant d'aquesta troballa, es va decidir fer un PET-TC que va informar que era una lesió moderadament hipermetabòlica.

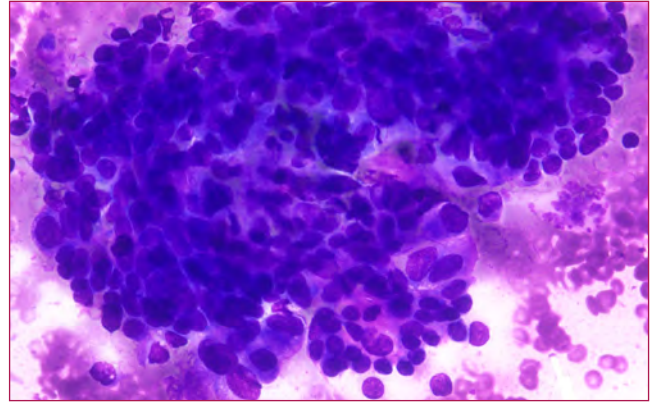
Amb les dades de les proves d'imatge, es va presentar el cas al comitè de tumors toràcics i es va consensuar la realització d'una PAAF guiada per TC per a estudi citològic del nòdul.

## Troballes citològiques

A les extensions s'identificava escassa cel·lularitat sobre un fons hemàtic. S'observaven algunes formacions papil·lars compostes per cèl·lules d'aspecte epitelial, morfologia entre cúbica i cilíndrica i relació nucli-citoplasma augmentada. Els nuclis eren ovalats, amb poc pleomorfisme, ocasionals pseudoinclusions i presència d'alguns nuclèols petits (Fig. 1).

El bloc cel·lular contenia material insuficient, pel que no va permetre ampliar l'estudi amb immunohistoquímica.

Amb aquestes troballes citològiques i tenint en compte el context clínic-radiològic de la pacient, es va fer el següent diagnòstic: «Cèl·lules malignes compatibles amb carcinoma de cèl·lula no petita».



**Figura 1.** Cèl·lules agrupades sobre fons hemàtic.

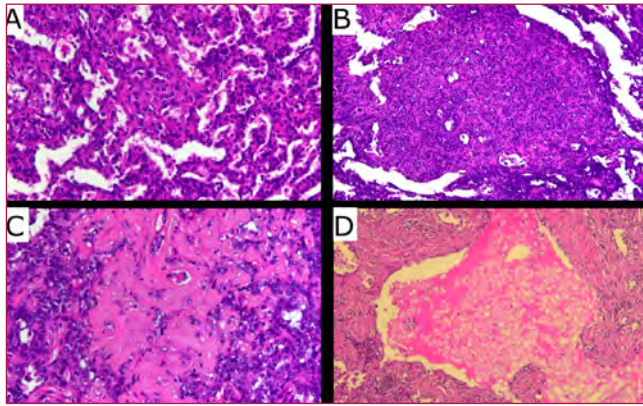
## Troballes histopatològiques

Amb la informació descrita prèviament, es va decidir realitzar una lobectomia inferior esquerra. A nivell macroscòpic es va identificar un nòdul de 2,1 cm de diàmetre màxim, de consistència augmentada, coloració blanquinosa i vores ben delimitades.

En l'estudi microscòpic, aquesta lesió estava composta predominantment per formacions papil·lars amb una cel·lularitat dual. Per una banda, cèl·lules superficials de morfologia cúbica, i per l'altra, cèl·lules rodones al centre de les papil·les (Fig. 2A). En ambdues poblacions cel·lulars l'atípia nuclear era escassa. A més d'aquest component majoritari, es podien identificar zones amb cèl·lules rodones disposades en un patró sòlid (Fig. 2B), àrees d'estroma esclerosat amb mínima cel·lularitat (Fig. 2C) i acumulacions d'hematies formant «lacs hemàtics» (Fig. 2D).

A nivell immunohistoquímic, els dos tipus cel·lulars expressaven TTF-1 i EMA, les cèl·lules superficials eren positives per a citoqueratina AE1-AE3 i les cèl·lules rodones expressaven vimentina.

Aquesta descripció va permetre arribar al diagnòstic final de «Neumocitoma esclerosant».

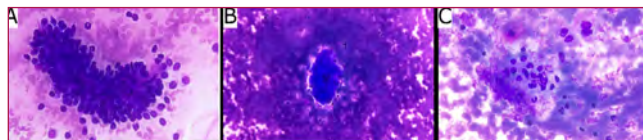


**Figura 2.** Patró papil·lar (A); Patró sòlid (B); Estroma esclerós (C); Llac hemàtic (D).

**Discussió**

El neumocitoma esclerosant és una neoplàsia benigna poc freqüent que es pensa que s’origina de l’epiteli respiratori primitiu. El 80% dels pacients són dones i és més prevalent en persones d’edat mitjana<sup>1</sup>. Histològicament combina àrees papil·lars, sòlides, hemorràgiques i escleroses. Típicament presenta cèl·lules semblants a neumòcits tipus II a la superfície papil·lar i cèl·lules rodones al centre de les papil·les i a les zones sòlides<sup>2</sup>.

El diagnòstic citològic d’aquesta entitat és factible si trobem les característiques enumerades a la taula 1 en un context clínic-radiològic concordant<sup>3</sup>. De fet, revisant retrospectivament el nostre cas, hem trobat trets citopatològics suggestius de neumocitoma: un fons hemàtic amb papil·les (Fig. 3A), fragments d’estroma esclerós (Fig. 3B) i indicis de l’existència de dues poblacions cel·lulars (Fig. 3C).



**Figura 3.** Revisió retrospectiva de la citologia: Formació papil·lar sobre fons hemàtic (A); Fragment d’estroma esclerós (B); Doble població cel·lular (C).

Tot i així, degut a la baixa prevalença d’aquesta entitat i a que freqüentment resulta indistingible d’un adenocarcinoma pulmonar ben diferenciat<sup>4</sup>, per a establir aquest diagnòstic hauríem d’estar-ne molt segurs, ja que la informació que donem pot tenir conseqüències importants en el maneig i el pronòstic dels pacients<sup>5</sup>.

**Conclusió**

El neumocitoma esclerosant és una neoplàsia benigna poc freqüent que es pot diagnosticar en estudis citològics, però cal ser molt prudents per la seva semblança amb l’adenocarcinoma pulmonar ben diferenciat. ■

	Neumocitoma	Adenocarcinoma
Fons hemàtic	+++	+
Cel·lularitat dual	+	-
Formacions papil·lars	++	+
Estroma esclerós	+/-	-
Necrosi	-	Variable
Mitosis	-	Variable
Atípia	+/-	Variable

**Taula 1.** Comparació de les troballes citològiques del neumocitoma esclerosant i l’adenocarcinoma pulmonar.

**Bibliografia**

1. Chen B, Gao J, Chen H, Cao Y, He X, Zhang W, et al. Pulmonary sclerosing hemangioma: A unique epithelial neoplasm of the lung (report of 26 cases). *World J Surg Oncol.* 2013 Apr;11:85. doi: 10.1186/1477-7819-11-85.
2. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. WHO Classification of Tumours of Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon: IARC; 2015.
3. Shiina Y, Sakairi Y, Wada H, Tamura H, Fujiwara T, Nakajima T, et al. Sclerosing pneumocytoma diagnosed by preoperative endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA). *Surg Case Reports.* 2018 Dec;4(1):20. doi: 10.1186/s40792-018-0429-0.
4. Hissong E, Rao R. Pneumocytoma (sclerosing hemangioma), a potential pitfall. *Diagn Cytopathol.* 2017 Aug;45(8):744-9. doi: 10.1002/dc.23720.
5. Kosmas K, Vamvakaris I, Psychogiou E, Megas P, Riga D. Pulmonary sclerosing pneumocytoma mimicking malignancy in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A case report. *Cytopathology.* 2020 Nov; Online ahead of print. doi: 10.1111/cyt.12938.



# Diagnòstic diferencial de les lesions basalioides de la glàndula salival a propòsit d'un cas

**Montserrat Castro Forn; Nuría Parramon; Isabel Cararac, Carmen Martin.**  
Clilab Diagnòstics. Consorci Sanitari Alt Penedés Garraf.

## Resum

Presentem el cas d'un home de 65 anys que presenta una tumoració a glàndula paròtide esquerra. Es realitza PAAF del nòdul amb orientació citodiagnòstica de: «Lesió basaloide compatible amb Adenoma/ Adenocarcinoma de cèl·lules basals». Es realitza extirpació quirúrgica. El diagnòstic definitiu va ser d'adenoma de cèl·lules basals multinodular.

Els tumors basalioides de la glàndula salival són tumors de difícil diagnòstic, plantejant-se el diagnòstic diferencial entre: Adenoma de cèl·lules basals (AD), Adenocarcinoma de cèl·lules basals (ADK), Carcinoma Adenoide Quístic variant sòlida (CAQ) i Adenoma Pleomòrfic variant cel·lular (APC).

A propòsit del cas es comenten els detalls del diagnòstic diferencial i el diagnòstic citològic de les diferents entitats.

## Introducció

Els tumors basalioides de la glàndula salival són tumors de difícil diagnòstic, plantejant el diagnòstic diferencial entre: Adenoma de cèl·lules basals, Adenocarcinoma de cèl·lules basals, Carcinoma Adenoide Quístic variant sòlida i Adenoma Pleomòrfic variant cel·lular. L'AD de cèl·lules basals reconegut a la WHO classification, abans anomenat Adenoma monomorf, representa un 1-3 % dels tumors de la glàndula salival. Afecta a adults d'edat entre 60 i 70 anys. Es localitza principalment a glàndula paròtide i molt rarament a glàndula salival menor. Ocasionalment pot ser un nòdul quístic i generalment és un nòdul d'1-3 cm de mida. Morfològicament es reconeixen tres variants: sòlida, túbulo trabecular i membranosa. Aquest últim patró permet fer un diagnòstic citològic més específic. Microscòpicament l'AD variant membranosa s'assembla al Cilindroma, Tricoepitelioma i Espiroadenoma. L'associació de l'AD i aquets tumors cutanis s'anomena Sd. Brooke-Spiegler.

L'ADK de cèl·lules basals és la contrapartida maligna de l'AD. Presenta un bon pronòstic tot i que recidiva en un 35 % casos. Representa < 2 % dels tumors de la glàndula salival amb una mitja d'edat de 60 anys (30-90 anys). No hi ha predomini de sexe. Clínicament es presenta amb dolor lleu, i pot ser que es presenti com una degeneració d'un AD o tingui una presentació de novo.

## Cas clínic

Home de 65 anys amb tumoració a lòbul superficial anterior esquerra des de fa uns 9 mesos i que darrerament ha crescut. Es realitza PAAF i amb l'orientació citodiagnòstica que es dona, es decideix fer una parotidectomia radical conservadora del nervi facial.

## Diagnòstic citològic

Les extensions eren de fons net amb presència de nuclis ovalats despallats de citoplasma. S'observaven també aïllades agrupacions de cèl·lules a l'atzar. Presència de material hialí envoltat per nuclis basalioides. Bloc cel·lular amb nius cel·lulars envoltats per una membrana hialina i disposició de nuclis en palissada. L'estudi immunohistoquímic va mostrar doble positivitat per CK7 i Actina, i negativitat per CD 117. El diagnòstic citològic va ser de: Neoplàsia de cèl·lules basalioides compatible amb adenoma/adenocarcinoma de cèl·lules basals de patró membranós.

## Diagnòstic diferencial

La PAAF és útil per fer el diagnòstic descriptiu de les lesions basalioides. En el diagnòstic citològic dels diferents patrons de l'AD i l'ADK, el patró membranós és el més específic. La diferència diagnòstica entre l'AD i l'ADK és morfològica i depèn del creixement histològic invasiu. Només es pot fer el diagnòstic citològic d'ADK si hi ha necrosi i mitosis.

## RODA DE CASOS

Les característiques citològiques de l'AD són: fons cel·lular, dues poblacions de cèl·lules: basaloides i ductals, disposició a l'atzar, palissada perifèrica, mòrcoles escamoses i glòbuls de matriu intercel·lular (Blau - PAP, Metacromàtic - Diff-Quik®). En aquest quadre es descriu les característiques de l'AD segons el tipus histològic:

Tipus	Citoarquitectura	Citologia	OD
Sòlid	Grups fragmentats Cèl. Basaloïdes a l'atzar	Mòrcoles escamoses Matriu intercel·lular	Descriptiu
Túbulo-trabecular	Túbuls ramificats	Reforç perifèric prim	OD
Membranós	Cohesió, trabècules i grups insulars	Matriu gruixuda envoltant grups	OD

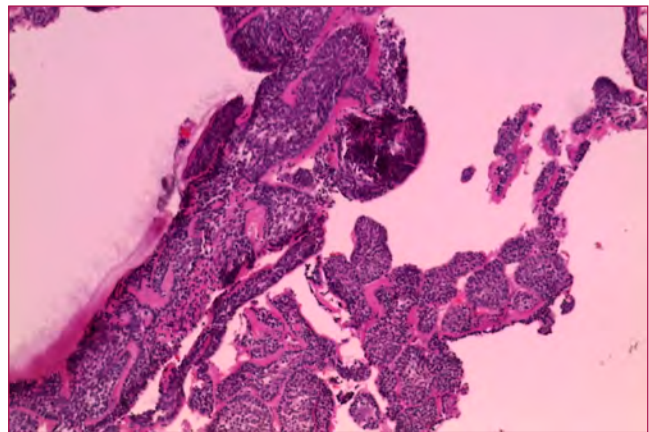
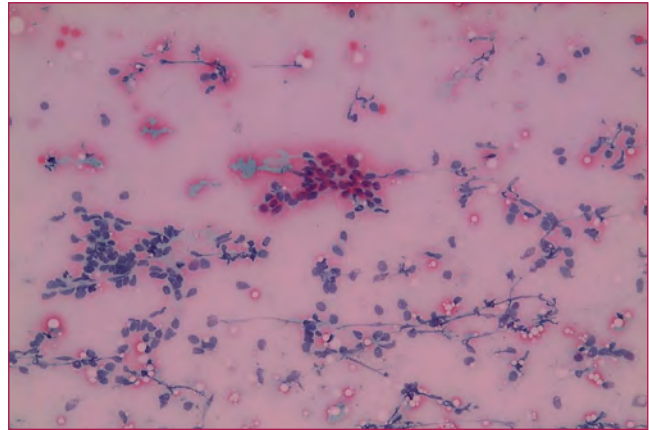
El diagnòstic diferencial citològic de l'AD i l'ADK de cèl·lules basals es planteja amb l'Adenoma pleomòrfic amb escassa matriu i el Carcinoma Adenoide Quístic. La variant sòlida de CAQ és de molt difícil diagnòstic. És una entitat amb molt mal pronòstic, presenta infiltració perineural i això fa que la PAAF sigui dolorosa (és una dada clínica a tenir en compte). A més, en el diagnòstic diferencial cal tenir en compte la sialoadenitis crònica, el carcinoma de cèl·lules basals cutani, la metastasi del carcinoma escamós basaloides i l'ADK. Totes aquestes entitats formen part del diagnòstic diferencial de les neoplàsies basaloides.

Els trets citològics més significatius d'aquestes entitats són:

- **AD/ADK:** Fons net amb ocasionals nuclis. Nius de cèl·lules cohesives amb palissada perifèrica i mòrcoles escamoses. Dos tipus de cèl·lules: basaloides i ductals. Nucli rodó o oval fosc. Matriu intercel·lular globosa i matriu acel·lular. Immunohistoquímicament, positivitat de cèl·lules basals per Actina i p63, i CK7 per les cèl·lules ductals. (Fig. 1 i Fig. 2).
- **AD Pleomòrfic amb escassa matriu:** Cèl·lules basaloides de fons, grups de cèl·lules a l'atzar i estructures ductals. Doble cel·lularitat: basaloides i cuboïdes. Nuclis rodons i ovals de cromatina fina. Estroma de matriu mixoide amb cèl·lules al mig. El patró basaloides amb poc estroma mixoide és el que planteja el diagnòstic diferencial més difícil.
- **CAQ variant sòlida:** Fons net amb ocasionals nuclis despallats. Patró tridimensional, cilindres, ramificacions i patró en mosaic. Doble cel·lularitat. Nuclis ovalats i angulats amb lleu-moderada atípia. Esferes i material acel·lular amb vores agudes. Positivitat per CD 117.
- **Sialoadenitis:** Fons inflamatori. Grups petits

angulats. Cèl·lules cuboïdes planes. Nucli rodó oval tou i sense estroma.

En el nostre cas, el bloc cel·lular va ser de molta ajuda pel diagnòstic. Així mateix, l'absència d'estroma, la negativitat de CD117 i els detalls citològics van permetre descartar l'APC i el CAQ. En el cas de sospita d'AD/ADK de cèl·lules basals cal fer el diagnòstic descriptiu de neoplàsia de cèl·lules basaloides. Si el patró és de la variant membranosa, com en el nostre cas, el diagnòstic és específic de AD/ADK variant membranosa. L'absència de necrosi i mitosis afavoreix el diagnòstic de benignitat. El diagnòstic de la parotidectomia va ser d'Adenoma de cèl·lules basals multinodular. ■



### Bibliografia

1. WHO Classification of Head and Neck Tumours 2017.
2. Pitfalls of fine-needle aspiration cytology of parotid membranous basal cell adenoma. A review of pitfalls in FNA cytology of salivary gland neoplasms with basaloid cell features. *Diagn Cytopathol* 43:432-7. 2015.
3. Fine needle aspiration cytology of basal cell adenoma of the salivary gland: a cytohistological correlation study of 35 cases. *Cytopathology* 23:315-9. 2012.
4. Salivary Gland Cytopathology. WC Faquin, CN Powers 2008.

# Sarcoma de Ewing metastásico por EBUS

**A. Clua; E. Esteva; M. Pérez; E. Lerma.**  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

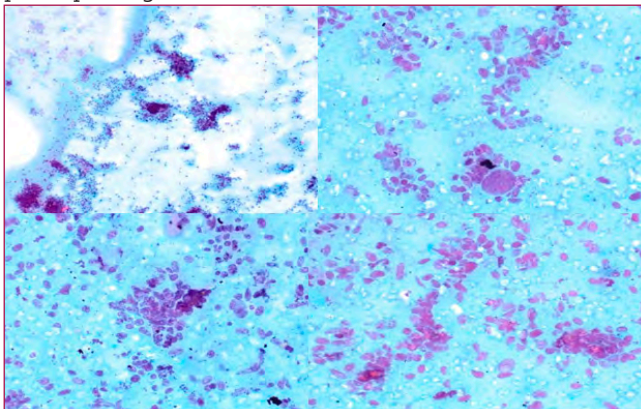
## Caso clínico

Mujer de 49 años diagnosticada de sarcoma de células redondas en zona retrococcígea, intervenida quirúrgicamente y tratada con quimioterapia en el 2017, en progresión a nivel intertemporal derecha y base de cráneo. Posteriormente fue intervenida quirúrgicamente de un carcinoma papilar de tiroides y tratada con radioterapia en el 2018.

En el episodio actual se detecta lesión nodular hipermetabólica en PET-CT para hiliar de 32x20 mm en contacto con la vena inferior izquierda y rama segmentaria posterior del bronquio izquierdo, con riesgo de estenosis bronquial y vascular. Se propone EBUS con biopsia transbronquial y punción ósea guiada en fosa infratemporal derecha por TC.

## Citología

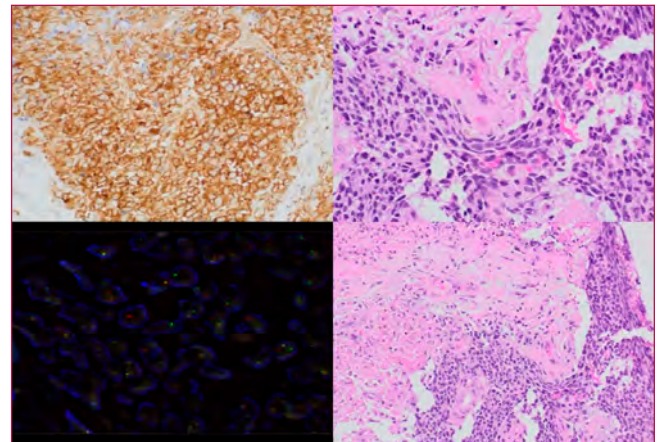
La citología mediante ROSE durante la realización del EBUS mostraba una abundante celularidad dispuesta individualmente y en pequeños grupos laxos y formando estructuras rosetoides. La mayoría de las células eran de pequeño tamaño, con escaso citoplasma vacuolado, de núcleo redondeado, con la cromatina finamente distribuida y nucleolo visible. Ocasionalmente se observaban células pequeñas de núcleos picnóticos entremezcladas con la celularidad principal (Fig. 1).



Se dió el resultado citológico de positivo para células malignas de tumor mesenquimal de células redondas, compatible con metástasis de sarcoma de Ewing.

## Histología

En la biopsia transbronquial se observaban fragmentos de pared bronquial con inflamación crónica, sin evidencia de neoplasia. La biopsia ósea mostraba una infiltración de células tumorales de morfología redondeada y ocasionales zonas fusocelulares, CD 99 positivo, dando el diagnóstico histológico de tumor mesenquimal de células redondas, compatible con metástasis de sarcoma de Ewing (Fig. 2).



Se realizó FISH con reordenamiento del gen EWSR1: POSITIVO.

## Discusión

Citológicamente en la punción transbronquial la celularidad obtenida del sarcoma de Ewing puede plantear un diagnóstico diferencial con tumores de célula pequeña y linfomas. La presencia de células redondas aisladas y formando estructuras rosetoides, mitosis, fondo necrótico y el conocimiento diagnóstico del tumor primario, nos pueden ayudar al diagnóstico de estos tumores.

El sarcoma de Ewing de nuestro caso fue de localización ósea inicial y se suelen presentar en niños y adultos jóvenes, siendo frecuentes las metástasis en pulmón, ganglios linfáticos y sistema nervioso central, con una supervivencia media de 5 años en aproximadamente el 75% de los casos. ■



# Es pot diagnosticar amb precisió l'hemangioendotelioma epitelioides pulmonar per EBUS?

**Jana Pagès, Sara Basanta, Marta Roura, Violeta Jerez, Núria Mateos, Brenda Villaitodo, Raquel Lombarte, Marta Àvila.**  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

## Introducció

L'Hemangioendotelioma epitelioides (HEE) és una entitat de presentació infreqüent i de difícil diagnòstic, descrita inicialment el 1982 per Weiss i Enzinger. D'origen endotelial i caràcter multicèntric, afecta preferentment a pulmó, fetge i parts toves, amb un comportament clínic i histològic intermig entre els hemangiomes i els angiosarcomes. Clínicament sol afectar dones abans dels cinquanta anys, constituint una troballa radiològica fortuïta. La forma de presentació més freqüent és com a nòduls pulmonars únics o múltiples, obligant a realitzar-se un diagnòstic diferencial amb altres neoplàsies, malalties inflamatòries granulomatoses i infeccions oportunistes.

## Cas clínic

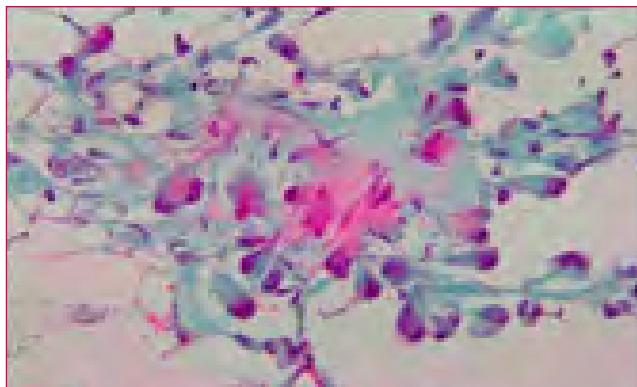
Dona de quaranta-nou anys, no fumadora, amb antecedents patològics de tuberculosi a la infància, Tiroïditis de Hashimoto i Esclerosi múltiple recentment diagnosticada. En aquest context de seguiment de la malaltia, es practica TAC toràcic, que com a troballa incidental s'evidencia massa d'aspecte quístic a mediastí mitjà, imatge nodular de 7,5 mm mal delimitada al lòbul superior esquerre (LSE) i vessament pleural dret. Es decideix toracocentesi diagnòstica.

S'extreuen 30 mL de líquid quilós que es remeten a bioquímica i a citologia amb diagnòstic citològic d'inflamatori limfocitari, negatiu per a cèl·lules malignes. Sis mesos després se li realitza TC-PET per control del nòdul pulmonar solitari, evidenciant múltiples adenopaties mediastíniques, síndrome de la vena cava superior, augment de mida de la imatge nodular al LSE que contacta amb la superfície pleural mediastínica. En aquest context es realitza EBUS diagnòstic i es punxionen ganglis mediastínics i massa tumoral.

S'obtenen extensions citològiques de fons hemàtic amb abundant cel·lularitat epitelioides de forma cohesiva i aïllada, amb citoplasma eosinofílic ampli i granular amb ocasional vacuolització. Els nuclis són vesiculars amb discret nuclèol, situats excèntricament (Fig. 1).



Al bloc cel·lular destaca una matriu condroide/hialina junt amb estroma mixoide i cèl·lules d'aspecte histiocitària (Fig. 2). L'ampli patró immunohistoquímic demanat resulta inconcloent i s'emet el diagnòstic de: positiu per a cèl·lules malignes.

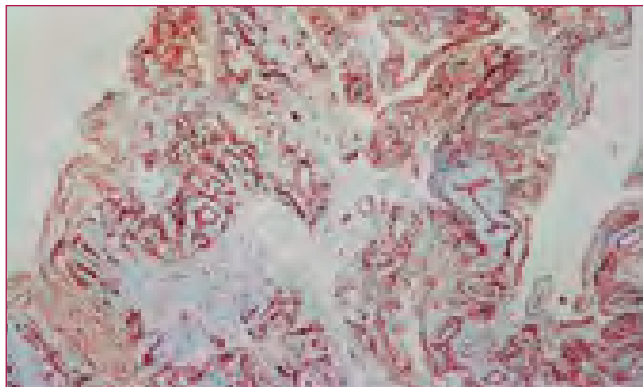


Es decideix en comitè de tumors recollir mostra de biòpsia pleural per diagnòstic de certesa.

L'estudi histològic correspon a un Hemangioendotelioma Epitelioides, amb avaluació



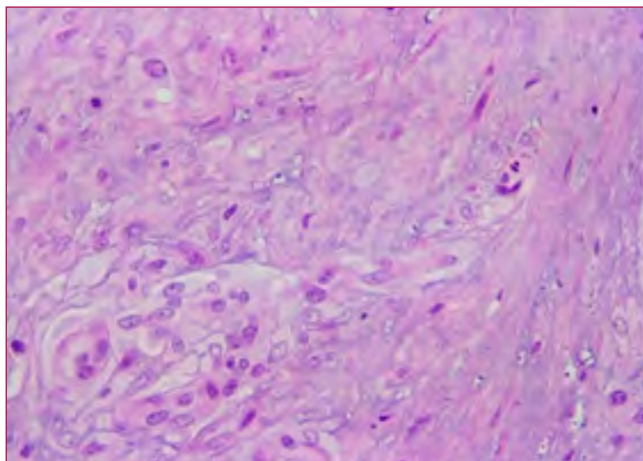
immunohistoquímica confirmativa per als marcadors vasculars: CD34 (fig.3), ERG, Factor VIII i CD31; dèbil per a AE1/AE3 i CAM 5.2; negatives per a TTF1, calretinina, p40, WT1, CEA, EMA, CK3, MOC31, GATA3 i S100.



L'estudi de biologia molecular per FISH, surt que hi ha reordenament del Gen WWTR1.

### Discussió

L'HEE és una neoplàsia maligna vascular angiocèntrica composta per cèl·lules endotelials epitelioides o fusiformes, disposades en cordons, individualment o en petits nius, amb citoplasmes pàl·lids o intensament eosinofílics, dins d'una matriu estromal mixohialina característica (Fig.4).



Aquestes cèl·lules tumorals formen vacúols on freqüentment és possible observar eritròcits atrapats i s'expandeixen de forma centrífuga des de grans vasos fins al teixit circumdant. En el 90% dels casos la IHQ és positiva per a marcadors vasculars (Factor VIII, CD31, ERG i CD34). La microscòpia electrònica ajuda a revelar els cossos de Weibel-Palade característics de les cèl·lules endotelials. El diagnòstic de certesa ha d'incloure la biologia molecular característica en el 90% dels casos d'una translocació recurrent t(1;3)(p36;q25) resultant en una fusió de gens WWTR1-CAMTA1.

El diagnòstic diferencial es fa amb l'Hemangioma epitelioid, l'angiosarcoma epitelioid i el sarcoma epitelioid. El comportament clínic varia des de formes silents poc simptomàtiques, fins a formes agressives i metastàtiques. Cèl·lules en forma de fus, augment de mitosi per CGA i vessament pleural, són indicadors de mal pronòstic. No existeix una pauta terapèutica estandarditzada. El tractament d'elecció sol ser la resecció quirúrgica, sense que existeixi demostració d'efectivitat amb tractament adjuvant.

### Conclusions

La citomorfologia, un immunofenotip endotelial i la presentació clínica adequada han de permetre la consideració diagnòstica de l'HEE en el diagnòstic diferencial d'una lesió pulmonar. Es podria suggerir el diagnòstic correcte de l'hemangioma endotelial epitelioid (HEE) en l'examen de frotis i blocs citològics: grups de cèl·lules poligonals amb vacúols en el seu abundant citoplasma acidofílic és indicatiu de l'HEE. ■

### Bibliografia

1. Dail DH, Liebow AA. Intravascular bronchioloalveolar tumor (IVBAT): a low grade sclerosing angiosarcoma of lung.
2. Weiss SW, Enzinger FM. Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982; 50: 970-81.
3. Matthew R. Mendlick, Marilu Nelson et al. Translocation t(1;3) (p36.3;q25) is a nonrandom aberration in epithelioid hemangioendothelioma. *Am J Surg Pathol* 25(5): 684-687, 2001.
4. Azcárate Perea L, Oliveros Acebes E, Moreno Mata N, Salomón Pérez R, Vilalta castel E, González Aragonese F. Hemangioendothelioma epitelioid pulmonar. *Arch Bronconeumol*. 2099; 45(9): 466-8.
5. Palomo González MJ, Toledo Coello MD, Perez Requena J, Garcia Gómez N, Añón requena MJ. Hemangioendothelioma Epitelioid de Pulmón: presentación de un caso con hemoptisis masiva. *REV ESP PATOL* 2002; vol 35; n°3: 341-344.
6. Cano Ballesteros JC, Peñalver Pascual R, Sanchez Alegre ML, Jiménez requena F, Cebollero Presmanes M, nuevo González JA. Hemangioendothelioma epitelioid pulmonar: causa inhabitual de supuestas metástasis pulmonares múltiples de primario desconocido. *REV PATOL RESPIR* 2013; 16(3): 108-111.
7. Kitaichi M, Nagai S, Nishimura K, Itoh H, Asamoto H, Izumi T et al. Pulmonary epithelioid haemangioendothelioma in 21 patients, including three with partial spontaneous regression. *Eur Respir J* 1998; 12: 89-96.
8. Quiroz M, Undurraga A, Moya R, Fernandez C, Bezares K, Linacre V. Hemangioendothelioma pulmonar. Reporte de un caso. *Rev med Chile* 2017; 145: 662-666.
9. Trova JN, Claro MA. Hemangioendothelioma Epitelioid Pulmonar. *RAR* 2007 Vol.71: 61-64.

# Melanoma submucós esofàgic d'origen primari desconegut

**Patricia Lozano Martos; Lara Barragán Rubio; Ana Fernández Mármol; Isabel María Carmona Sánchez; Salomé Martínez González.**

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

## Cas clínic

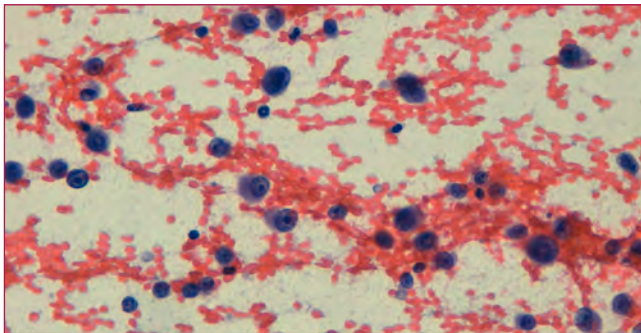
Dona de 67 anys amb anèmia ferropènica a estudi, fatiga, hiporèxia i dolor retroesternal. Se li realitza un TC tòraco-abdominal que mostra, a esòfag mig, tumoració circumscripida i homogènia de 45 x 25 x 27 mm.

Es realitza gastroscòpia on s'observa al terç mig esofàgic, una gran tumoració arrodonida d'uns 35 mm de diàmetre, d'àmplia base d'implantació, recoberta de mucosa normal, que en un dels seus marges es troba erosionada. Amb aquestes troballes s'orienta al diagnòstic de tumoració submucosa compatible amb liomioma/GIST.

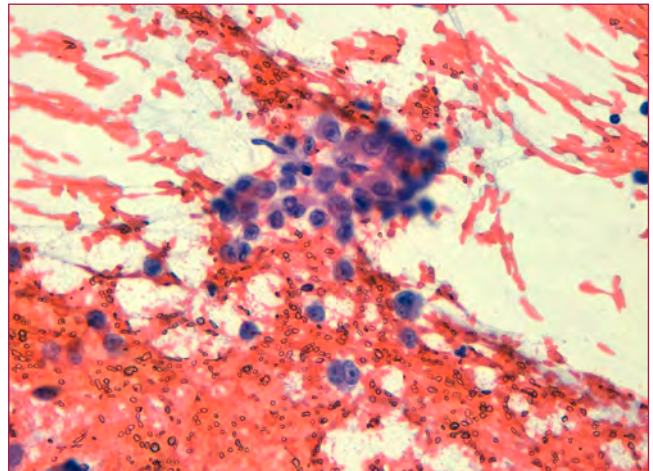
Es realitza PAAF transesofàgica de la lesió, obtenint-ne 4 extensions (2 Giemsa, 2 Papanicolaou), citologia líquida i bloc cel·lular.

## Descripció citològica.

Extensions citològiques de fons hemàtic, amb abundant cel·lularitat, constituïda per cèl·lules de mida gran, disposades majoritàriament de forma aïllada, però focalment en grups, amb nuclis grans, vesiculars, desplaçats a la perifèria (en ocasions binucleades), amb nuclèol evident i citoplasma ample. (Fig. 1, 2). Amb aquestes troballes vam emetre el diagnòstic de: Positiu per a cèl·lules malignes, pendent d'estudi immunohistoquímic.

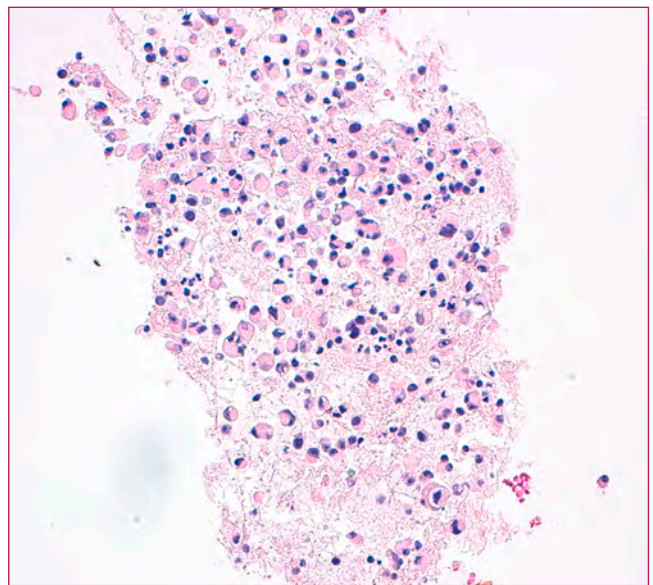


**Figura 1.** Cèl·lules atípiques amb gran nuclèol, aïllades.



**Figura 2.** Cel·lularitat atípica disposada en petits grups. S'observa binucleació.

L'estudi immunohistoquímic sobre bloc tissular cel·lular va resultar positiu per Vimentina, Melan A, HMB-45, SOX10 i va mostrar negativitat per CKAE1/AE3, CK CAM 5.2, CD45, CD117, DOG 1, proteïna S100, CD34 i Mieloperoxidasa. (Fig. 3, 4).



**Figura 3.** Bloc cel·lular. Hematoxilina eosina .20x.

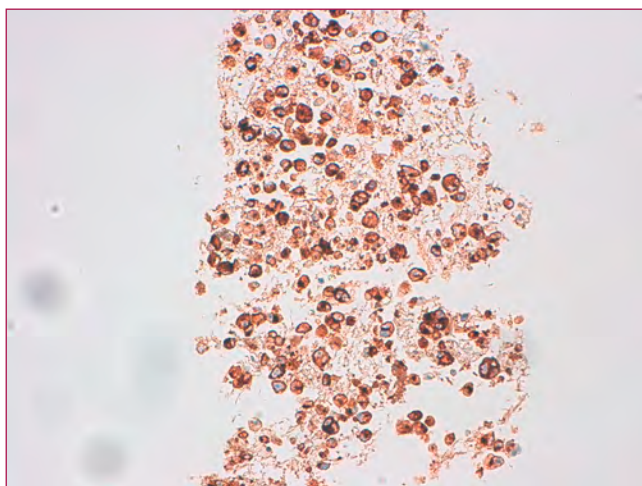


Figura 4. Bloc cel·lular. HMB-45. 20x.

De l'estudi citològic i immunohistoquímic es va concloure el diagnòstic de: Positiu per a cèl·lules malignes, compatible amb Melanoma maligne.

### Discussió

Després de l'exploració dermatològica i oftalmològica de la pacient, on les úniques troballes significatives van ser múltiples lesions eritematoses suggestives de carcinoma basocel·lular i cicatrius post-crioteràpia d'altres carcinomes basocel·lulars extirpats i tractats en altre centre, es va concloure el diagnòstic de Melanoma d'origen desconegut estadi IV-M1c. Aquest estudi descriu aquells melanomes que es disseminen a través del torrent sanguini a altres parts del cos, com el tracte gastrointestinal en el nostre cas, i generalment s'associen a un mal pronòstic.

La majoria dels melanomes es diagnostiquen amb un primari conegut, generalment a la pell. Amb menor freqüència, el melanoma pot presentar-se a l'ull o a les mucoses. Aproximadament un 3,2 % dels diagnòstics de melanoma corresponen a melanomes que no tenen un origen primari identificable i debuten amb la metastasi. Aquests melanomes se'ls anomena melanomes de primari desconegut (MPD).

Els MPD es presenten amb major freqüència als ganglis limfàtics, teixit subcutani i òrgans viscerals, respectivament. Tenen una major freqüència en homes en la 4<sup>a</sup> i 5<sup>a</sup> dècada de vida.

Els casos de melanoma primari d'origen desconegut es poden explicar per tres raons fonamentals: A) Perquè hi hagi un melanoma primari que no es reconeix degut a un examen físic incomplet o deficient. B) Perquè hi hagi un melanoma primari extirpat o tractat i mal

diagnosticat clínic o histològicament. C) Perquè s'hagi donat una regressió total espontània d'un melanoma primari. S'estima que entre un 0,22-0,27 % dels melanomes pateixen una regressió total i per tant es rara, però aquesta hipòtesi actualment es la que té més força per explicar els MPD.

Alguns autors com Das Gupta descriuen com criteris d'exclusió per catalogar veritables MPD, la falta d'un examen físic exhaustiu o els casos en que hi hagi una història d'extirpació o manipulació d'una lesió cutània prèvia que no es pugui revisar, entre d'altres.

Podem concloure, doncs, que:

1. El procediment citològic per PAAF d'una lesió profunda del tracte gastrointestinal, ens va permetre fer un diagnòstic i una estadificació de certesa d'una metastasi de melanoma, en un pacient del que no es tenia constància d'un melanoma primari conegut.
2. La cel·lularitat aïllada i la presència de pigment melànic són elements que ens ajuden en el diagnòstic de melanoma, però s'ha de tenir present que la cel·lularitat sovint es pot agrupar i que el pigment no sempre està present, com en el nostre cas.
3. La suma de les característiques citològiques més la realització d'immunocitoquímica van ser claus per a poder realitzar el diagnòstic. ■

### Bibliografia

1. Lee, C. C., Faries, M. B., Wanek, L. A., Morton, D. L. Improved survival for stage IV melanoma from an unknown primary site. *Journal of clinical oncology* : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009; 27(21), 3489–3495.
2. Scott, J. F., Conic, R. Z., Thompson, C. L., Gerstenblith, M. R., Bordeaux, J. S. Stage IV melanoma of unknown primary: A population-based study in the United States from 1973 to 2014. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018; 79(2), 258–265.e4.
3. Scott, J. F., Gerstenblith, M. R., Melanoma of Unknown Primary. En: Scott, J. F., Gerstenblith, M. R. (ed). *Noncutaneous Melanoma*. 1st ed. Brisbane: Codon publications; 2018. p99-116.
4. Massi G, LeBoit P. *Histological Diagnosis of Nevi and Melanoma*. 2nd. ed. Heidelberg: Springer; 2014.
5. Das Gupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:341–5.
5. Arias-Camisón I, Michelena MJ, Mujika K, Rezola R, Soga E, Elorriaga K, Albistor JJ, Pericás I. Melanoma primario de ganglio linfático. A propósito de 3 casos con comportamiento biológico favorable. *Rev Esp patol* 2009; Vol 42, nº1: 39-45.



# Pseudomixoma peritoneal: classificació TIS 2020

**B. Domenech; M. Barberà; B. Tomàs; R. Bosch.**  
Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

## Cas clínic

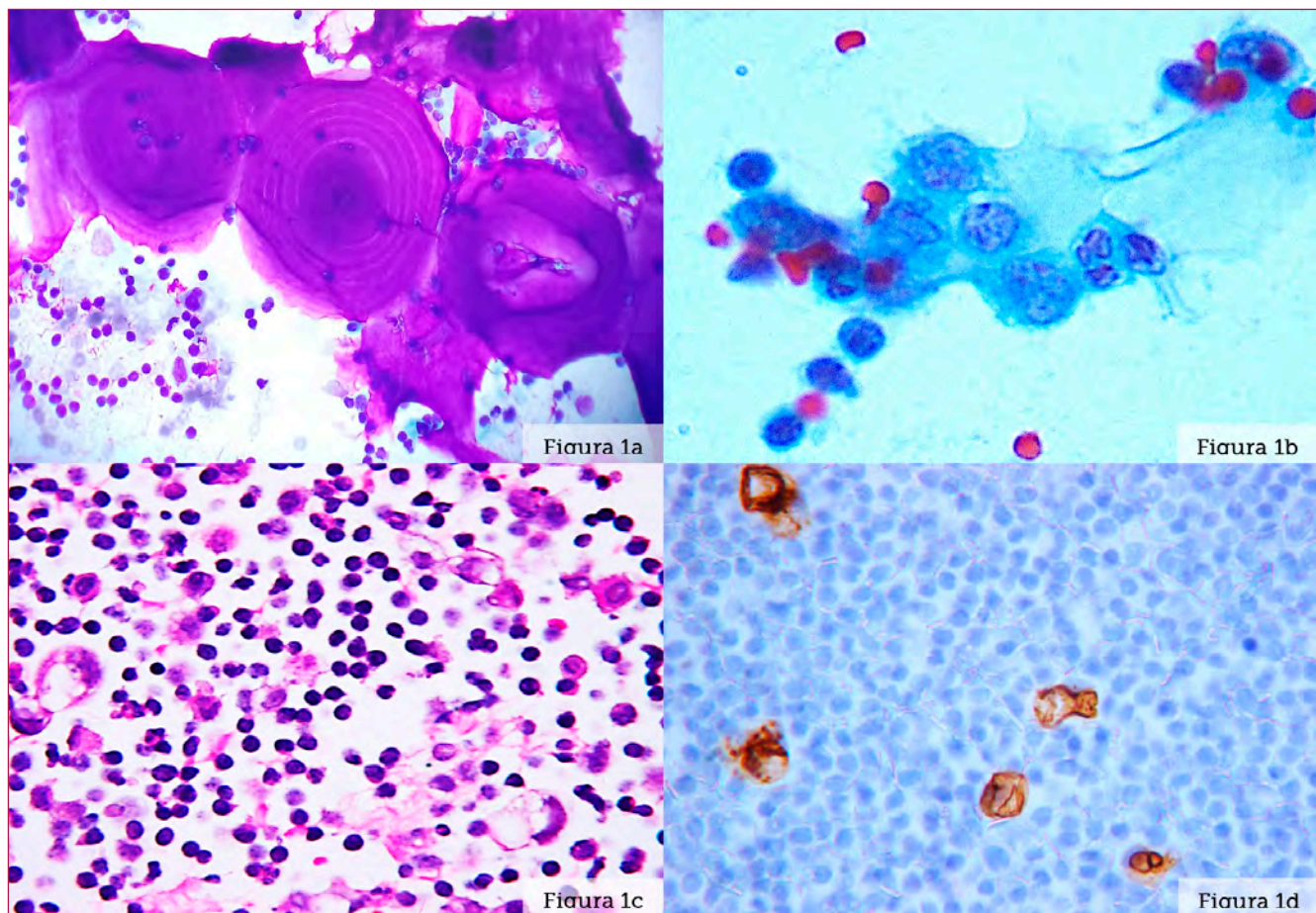
Home de 62 anys amb DM II i Parkinson. Des de fa 4-5 mesos presenta hiporèxia marcada, deteriorament de l'estat general, pèrdua de pes (7kg) i distensió abdominal (últims 2 mesos).

TC: tumoració a cap de pàncrees infiltrant el greix peripancreàtic, rodejant l'artèria hepàtica i la

mesentèrica superior, estenent-se al retroperitoneu, amb metàstasis hepàtiques i òssies, adenopaties mesentèriques i retroperitoneals. Se'ns remet líquid ascític.

## Troballes citològiques

Extensions citològiques i bloc cel·lular amb fons amb



**Figura 1.** A. DQ (10x). B. PAP (60x). C. HE (40x). D. Ber-Ep4 (40x)



abundantíssim material mucinós, en forma de glòbuls o en cúmuls irregulars (Fig. 1a) i cel·lularitat constituïda per abundants limfòcits, cèl·lules mesotelials reactives i aïllades cèl·lules atípiques (Fig. 1b). Aquestes cèl·lules presenten citoplasma escàs i nuclis hipercromàtics, amb irregularitats de la membrana nuclear, i ocasionalment morfologia en anell de segell (Fig. 1c).

Immunohistoquímica del bloc: positivitat a BER-EP4 (Fig. 1d).

Diagnòstic citològic: Adenocarcinoma mucinós metastàtic.

## Discussió

Dintre dels vessaments malignes, els carcinomes metastàtics són els més freqüents i d'aquests, els adenocarcinomes predominen sobre els carcinomes escamosos i els de cèl·lules petites. Quan els adenocarcinomes mucinosos, especialment els originats a l'apèndix, disseminen a nivell de les superfícies peritoneals, produeixen un acumulació lenta però progressiva i implacable de mucina extracel·lular i dilaten la cavitat peritoneal donant lloc a una condició coneguda com pseudomixoma peritoneal (PMP).

El PMP és una entitat rara caracteritzada per l'acumulació intraperitoneal de moc, implants peritoneals i distensió abdominal, causats per una neoplàsia mucinosa.<sup>1</sup> L'origen primari majoritàriament es l'apèndix i ocasionalment les neoplàsies colorectals, de l'úrac, intestí prim, estómac, pàncrees, vesícula i conductes biliars, teratoma, trompa de Fal·lopi, pulmó i glàndula mamària<sup>1</sup>. En la majoria de PMP amb afectació ovàrica el primari és apendicular i rarament l'adenocarcinoma mucinós s'origina en un teratoma quístic madur ovàric.

Citològicament el PMP mostra una ascites amb abundant moc gruixut amb o sense cèl·lules epitelials neoplàsiques.<sup>2</sup> La presència d'aquestes en l'ascites varia molt segons el mètode de recollida i processat; quan la mostra es recollida intraoperatòriament i citocentrifugada, el 91-94% les presenten, d'altra banda per paracentesi i frotis directe només s'observen 0-33%.<sup>3</sup> Altres cèl·lules que es poden observar són mesotelials, histiòcits, i cèl·lules fibroblàstiques en diferents proporcions.<sup>3</sup>

La classificació histològica de les neoplàsies mucinoses primàries ha estat controvertida fins que en l'any

2012 en el World Congress of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) es va arribar a un consens internacional. Es van acordar quatre categories de PMP: mucina acel·lular, baix grau, alt grau i alt grau amb cèl·lules en anell de segell. Els termes carcinoma peritoneal mucinós de baix i alt grau són sinònims d'adenomucinosi peritoneal disseminada i de carcinomatosi mucinosa peritoneal, respectivament.

Al 2020 s'ha publicat la classificació citopatològica TIS per als vessaments (The International System for Serous Fluid Cytopathology)<sup>4</sup>, esdevenint un nou llenguatge de comunicació entre citopatòlegs i clínics. Es classifiquen els líquids serosos en: I: Espècimens no diagnòstics; II: Negatiu per a malignitat; III: Atípia de significat indeterminat; IV: Sospitós de malignitat; V: Maligne (primari, majoritàriament mesotelioma, i secundari).<sup>w</sup> Els espècimens amb presència de material mucinós sol o amb un petit nombre de cèl·lules epitelials amb atípia de baix grau es catalogaran com categoria IV (Sospitós de malignitat), mentre aquells espècimens mucinosos amb una atípia franca es catalogaran com categoria V.

Aquest cas ens ha servit per revisar les ascites mucinoses («Pseudomixoma peritoneal») i la seva localització dintre de la nova classificació TIS del vessaments, de recent publicació. ■

## Bibliografia

1. Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(1):14–26.
2. Ishida M, Mizumoto A, Yonemura Y, Kashu I, Takemura S, Tsuta K. Prognostic significance of the presence of epithelial cell clusters in the ascites of patients with pseudomyxoma peritonei. *Diagn Cytopathol.* 2019;47(10):1024–7.
3. Onur I, Siddiqui MT, Wakely PE, Ali SZ. Pseudomyxoma peritonei: cytomorphic findings and clinicopathologic correlates. *J Am Soc Cytopathol.* 2016;5(1):43–9.
4. Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F. The International System for Serous Fluid Cytopathology. Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F, editors. The International System for Serous Fluid Cytopathology. Cham: Springer International Publishing; 2020.

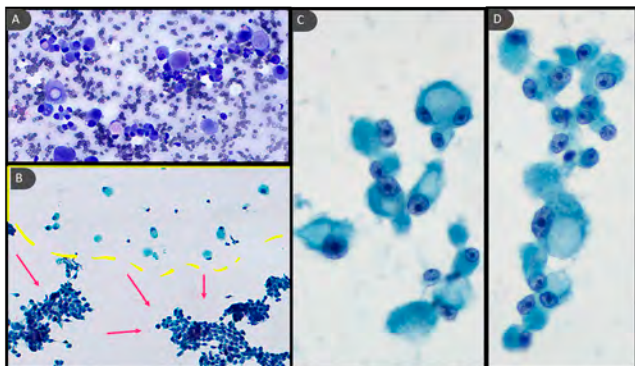
# Troballes citològiques d'un carcinoma de mama de tipus lobel·lar pleomòrfic (CLP) amb trets apocrins

**G. Ippoliti; A. Zanca; A. Feu; J. Azcárate; A. Petit; I. Català.**  
Hospital Universitari de Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat.

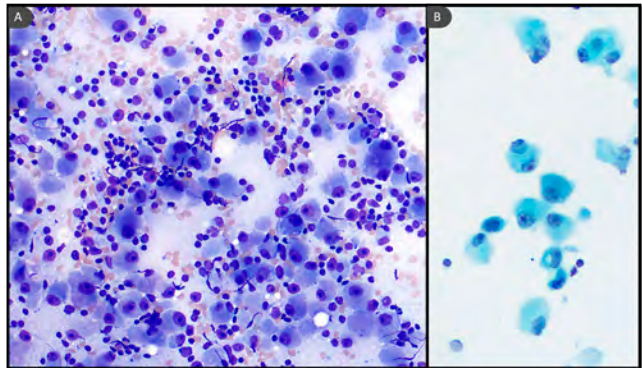
## Resum clínic

Dona de 47 anys sense antecedents coneguts que al 2019 s'autopalpa un nòdul a la mama dreta que ecogràficament es traduïa en un nòdul sòlid a UQS de la mama dreta, de 33 mm, mal delimitat. A la vegada es van detectar dues lesions nodulars més, adjacents, més petites, BIRADS 4. Es realitza PAAF de la lesió mamària més gran i d'un gangli axil·lar ipsilateral amb escorça engruixida.

Les extensions de la mama mostraven moderada cel·lularitat epitelial discohesiva amb nuclis grans, rodons, polimorfs amb cromatina grollera i nuclèols molt prominents, citoplasmes amplis, granulars, d'aspecte globulós amb ocasionals vacuoles que desplaçaven els nuclis a la perifèria. A la vegada es va observar una altra població cel·lular petita, monomorfa i gairebé sense atípia en petits grups (Fig. 1). Les extensions del gangli axil·lar evidenciaven abundants cèl·lules epitelials atípiques similars a les cèl·lules de la PAAF de mama, barrejades amb limfòcits (Fig. 2).



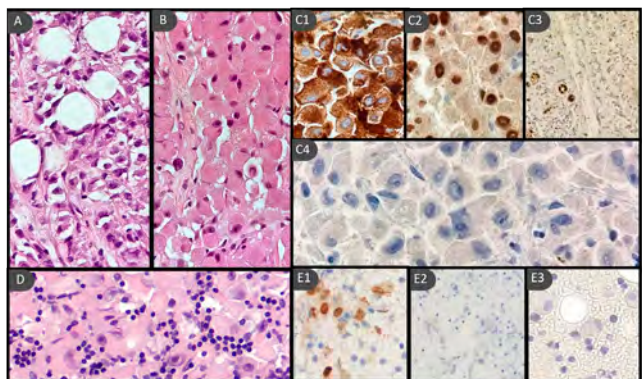
**Figura 1.** PAAF de mama: Diff-Quik® amb aïllades cèl·lules globuloses amb ocasionals vacuoles intracitoplasmàtiques (A). Dues poblacions cel·lulars (B): petits grups de cèl·lules monomorfes i sense atípia (fletxes) i altres aïllades i globuloses. C i D: papanicolaou a gran augment.



**Figura 2.** PAAF de gangli: Diff-Quik® amb abundants cèl·lules globuloses similars a la PAAF de mama (A). Al papanicolaou a gran augment es veuen nuclis irregulars i desplaçats a la perifèria amb nuclèols molt prominents.

Diagnòstic PAAF mama: «Positiu per a cèl·lules malignes, compatible amb carcinoma, grau nuclear 3».

Diagnòstic PAAF gangli: «Metàstasis de carcinoma».



**Figura 3.** BAG de mama amb zones pleomòrfiques i discohesives infiltrant el teixit adipós (A) i altres zones amb cèl·lules globuloses amb citoplasmes amplis, granulars i eosinòfils, nuclis desplaçats a la perifèria i nuclèols prominents (B). IHC de la BAG de mama va demostrar positivitat per a GCDP15 (C1) i RA (C2) i negativitat per RE (C3) amb pèrdua de la expressió de membrana d'ECAD (C4). Al bloc cel·lular (D) els RA (E1) també van ser positius amb RE (E2) negatiu amb pèrdua d'ECAD (E3).

A la biòpsia el tumor expressava CK19, GATA3, GCDFP15 i receptors d'andrògens (RA), sent receptors d'estrògens (RE) i progesterona (RP) negatius amb pèrdua de d'E-Cadherina (ECAD) (Fig. 3).

Diagnòstic histològic: «Carcinoma lobel·lar pleomòrfic, grau 3, triple negatiu amb Ki67 del 32% i diferenciació apocrina en 20% del tumor».

A posteriori, es va a demanar immunocitoquímica al bloc cel·lular de la mama sent RE i RP negatius i RA positiu amb pèrdua d'ECAD (Fig. 3).

## Discussió

El carcinoma lobel·lar (CL) es defineix a l'OMS com un carcinoma de mama invasiu compost per cèl·lules neoplàsiques discohesives que es disposen de forma aïllada, amb patró lineal o en cadenetes<sup>1</sup>. S'originen a l'unitat terminal ducto-lobel·lar i solen ser RE i RP positius amb HER2 negatiu, classificant-se el 80% com a luminal A. Tenen mutacions a la línia germinal CDH1, traduint-se a la pèrdua de funció i expressió d'E-Cadherina; una proteïna transmembrana relacionada amb l'adhesió cel·lular.

El CLP és un subtipus de CL que representa l'1% dels càncers mamaris. El patró d'infiltració és semblant al subtipus clàssic (CLC) però amb major grau de pleomorfisme (marcat pleomorfisme nuclear, cèl·lules 4 vegades més grans que un limfòcit i nuclèol prominent), freqüents figures mitòtiques<sup>2,3</sup> i RE i RP negatius però HER2 positiu/amplificat, majoritàriament. Pot tenir diferenciació apocrina, amb citoplasmes amplis, granulars i eosinòfils amb positivitat per a RA i GCDFP15. Quan molecularment es classifica com a Triple negatiu (CTN), el CLP és RA positiu en 92,8% dels casos segons alguna sèrie publicada<sup>4</sup>, encaixant-se amb la subclassificació dels CTN «receptor luminal d'andrògens».

A diferència del CLC, l'estudi citològic es caracteritza per mostrar més cel·lularitat, pleomorfisme nuclear i nuclèol prominent, recordant al CDInv<sup>1,5,6</sup>. A la literatura hi ha poc casos descrits de CLP amb diferenciació apocrina a la citologia<sup>4</sup>.

Quan ens troben davant la citologia d'un tumor de cèl·lules amb citoplasma ampli, eosinòfil i granular, el tumor de cèl·lules granulars (S100 positiu), la metaplàsia apocrina o escamosa, lesions/neoplàsies histiocitàries (CD68/CD168 positives), el CDInv, el carcinoma apocri/carcinoma amb diferenciació apocrina (CA) i

el melanoma haurien de formar part dels diagnòstics diferencials a estudiar. El CA és un títol que es recomana utilitzar en lesions a las que més del 90% de cel·lularitat té característiques apocrines, morfològica i immunohistoquímicament<sup>7</sup>. En conjunt, les dades clíniques i radiològiques, les característiques citohistològiques i el perfil immunohistoquímic (GATA 3 i mamoglobina, RE i RP, RA i GCDFP15 i ECAD8), ens guiaran a l'aproximació diagnòstica correcta.

El pronòstic dels CL es incert; alguns autors indiquen que es pitjor que el del CDInv, però hi ha contradiccions a la literatura<sup>1</sup>. No obstant això, el CLP te pitjor pronòstic que el CLC<sup>1</sup>. ■

## Bibliografia

1. Rakha E, Allison K. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Breast Tumours.; 2019.
2. Middleton LP, Palacios DM, Bryant BR, Krebs P, Otis CN, Merino MJ. Pleomorphic lobular carcinoma: Morphology, immunohistochemistry, and molecular analysis. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(12):1650-1656. doi:10.1097/00000478-200012000-00009
3. Sneige N, Wang J, Baker BA, Krishnamurthy S, Middleton LP. Clinical, histopathologic, and biologic features of pleomorphic lobular (ductal-lobular) carcinoma in situ of the breast: A report of 24 cases. *Mod Pathol.* 2002;15(10):1044-1050. doi:10.1097/01.MP.0000030450.20581.E3
4. Taniguchi K, Takada S, Omori M, et al. Triple-negative pleomorphic lobular carcinoma and expression of androgen receptor: Personal case series and review of the literature. *PLoS One.* 2020;15(7 July):1-12. doi:10.1371/journal.pone.0235790
5. Tashiro T, Hirokawa M, Iuchi K, et al. Cytology of pleomorphic lobular carcinoma with apocrine cell differentiation of the breast: A case report. *Acta Cytol.* 2003;47(2):265-269. doi:10.1159/000326514
6. Auger M, Hüttner I. Fine-needle aspiration cytology of pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Comparison with the classic type. *Cancer.* 1997;81(1):29-32. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19970225)81:1<29::AID-CNCR7>3.0.CO;2-B
7. D'Arcy C, Quinn CM. Apocrine lesions of the breast: Part 2 of a two-part review. Invasive apocrine carcinoma, the molecular apocrine signature and utility of immunohistochemistry in the diagnosis of apocrine lesions of the breast. *J Clin Pathol.* 2019;72(1):7-11. doi:10.1136/jclinpath-2018-205485
8. Ishii A, Oishi T, Kakuda Y, et al. Mixed pleomorphic lobular and apocrine carcinoma of the breast: A case report suggesting pathogenesis. *Pathol Int.* 2019;69(5):288-293. doi:10.1111/pin.12781



# Metàstasi de fibroxantoma atípic en gangli intraparotídi

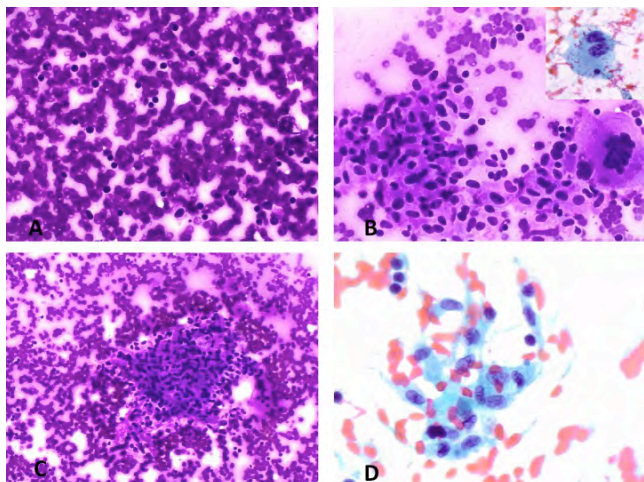
**A. Buscà; C. Parra; MJ. Fantova; R. Muns.**  
Hospital de Mataró. Mataró.

## Història clínica

Home de 62 anys que presenta nòdul palpable a la paròtide dreta. A l'ecografia s'identifica un nòdul ben delimitat, hipoecòic de 12 mm. Es practica PAAF del nòdul.

## Troballes citològiques

Les extensions mostren abundant població limfoide polimorfa (Fig. 1A) entre la qual s'observen cèl·lules aïllades i en grups poc cohesius, desflecats i de vegades en feixos d'aspecte mesenquimal (Fig. 1C). Les cèl·lules tenen un citoplasma allargat o epitelioid, dens i els nuclis són ovalats, sovint amb irregularitat de membrana o lobulacions i amb ocasionals nuclèols (Fig. 1D). També s'observen algunes cèl·lules multinucleades pleomòrfiques (Fig. 1B).



Diagnòstic citològic: Gangli limfàtic amb lesió fusocel·lular.

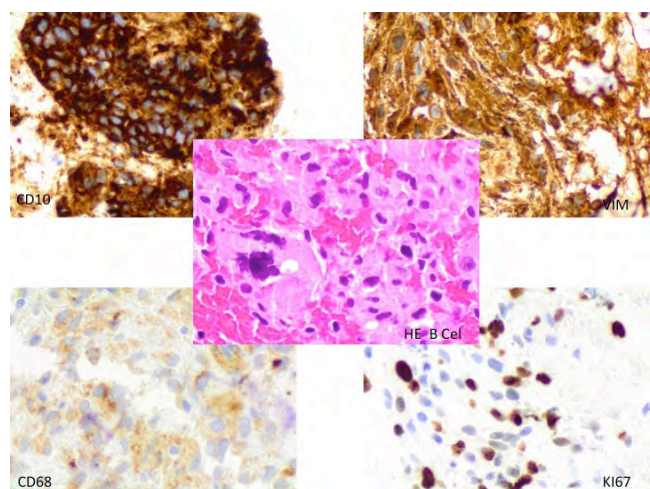
Es van apuntar els següents diagnòstics diferencials:

- Metàstasi ganglionar de lesió fusocel·lular
- Tumor fusocel·lular primari ganglionar: vascular, tumor de cèl·lules dendrítiques
- Tumor fusocel·lular primari de glàndula salival.

Es va sol·licitar nova PAAF per fer estudi immunocitoquímic. De la segona PAAF es van obtenir 2 blocs cel·lulars per fer estudi immunohistoquímic.

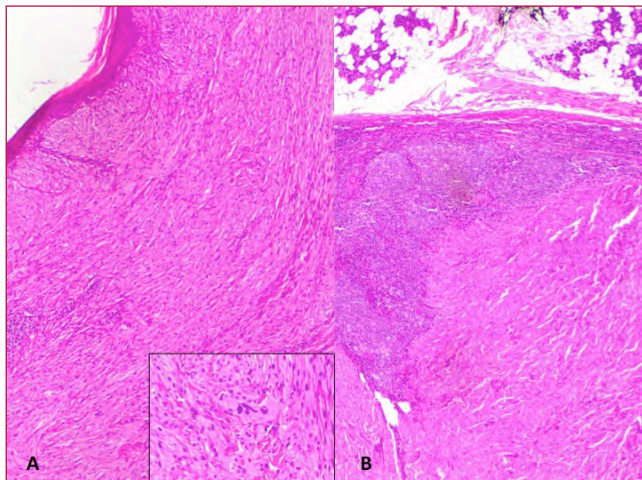
Al mateix temps se'ns va informar que el pacient havia estat sotmès a una exèresi d'una lesió cutània frontal de 9 mm., en un altre centre, feia un any i mig, amb el diagnòstic de Fibroxantoma Atípic (FXA), que presentava les característiques histològiques i troballes immunohistoquímiques pròpies d'aquesta entitat.

L'estudi immunohistoquímic que es va fer al bloc cel·lular va mostrar positivitat per a Vimentina, CD68, CD10 i focalment per a Actina de múscul llis amb un índex de proliferació Ki 67 del 50% (Fig. 2), sent negatius la resta de marcadors (Taula 1).



Les característiques citològiques i immunohistoquímiques van ser similars a les de la lesió cutània (Fig. 3A)

Positiu	Negatiu
Vimentina	S-100 ; HMB45 ; MelanA
CD10	CD23 ; CD21
CD68	CD5/6 ; p63 ; CKAE1/AE3
Actina (focal)	EMA ; CD31 ; CD34 ; Desmina



Diagnòstic citològic: METÀSTASI DE FIBROXANTOMA ATÍPIC EN GANGLI INTRAPAROTIDI.

Es va practicar parotidectomia i buidament cervical i es va trobar un gangli intraparotidi d'1.5 cm. que mostrava la metàstasi de FXA amb ruptura capsular (Fig. 3B). El buidament ganglionar cervical va ser negatiu.

## Discussió

El FXA (Helwig, 1963) és una tumoració dèrmica constituïda per cèl·lules fusiformes i epiteliodes atípiques, barrejades amb algunes cèl·lules multinucleades pleomòrfiques. Poden tenir mitosi, algunes d'elles atípiques. La histogènesi és incerta, encara que sembla d'origen fibroblàstic o miofibroblàstic. Es considera de potencial maligne intermedi ja que pot recidivar i ocasionalment produir metàstasi. Afecta sobretot a homes grans (edat mitja 70 anys) i en àrees exposades al sol (cap i coll, en el 85%).

Són factors de risc: exposició a radiació UV i a Rx, trasplantats i immunodeprimits.

El diagnòstic de FXA és un diagnòstic d'exclusió i és essencial l'estudi immunohistoquímic per fer el diagnòstic diferencial. Encara que no hi ha un marcador específic, CD10, CD68, Vimentina i Actina de múscul llis son positius en la majoria de les cèl·lules tumorals.

El diagnòstic diferencial s'ha d'establir amb:

- Carcinoma escamós fusocel·lular (Citoqueratines, p63, p40).
- Melanoma fusocel·lular (S100, HMB45, MelanA, SOX10)
- Sarcomes fusocel·lulars:
  - Leiomioma (desmina, caldesmon)
  - Angiosarcoma (CD34, CD31, D2-40)
  - Dermatofibrosarcoma protuberans (CD34)
  - Sarcoma pleomòrfic indiferenciat (el diagnòstic diferencial és morfològic: infiltració profunda, invasió perineural o limfovascular i necrosi tumoral. També s'ha vist que CD74 es positiu en el sarcoma pleomòrfic i negatiu en el FXA).

El tractament d'elecció és l'exèresi quirúrgica amb marges. El pronòstic del FXA és excel·lent, el risc de recidiva és d'un 5-10%, la majoria en els primers 24 mesos després de l'exèresi quirúrgica.

La presència de metàstasi és excepcional (1%) i es presenten dins dels 12-24 mesos del diagnòstic. Són més freqüents a ganglis regionals, encara que s'han descrit a pulmó, fetge, peritoneu, parts toves al voltant de la mastoïdes i a la regió parotídia. Les metàstasi regionals tenen millor pronòstic que les metàstasi a distància.

## Conclusions

El diagnòstic de FXA és un diagnòstic d'exclusió i requereix un ampli panell immunohistoquímic per establir el diagnòstic diferencial. Encara que el FXA típicament mostra un curs clínic favorable, pot presentar recurrència i ocasionalment metàstasi, com en el nostre cas. ■

## Bibliografia

1. Wei-Lien Wang, MD; Carlos Torres-Cabala, MD. Metastatic Atypical Fibroxanthoma: A series of 11 cases including with minimal and no subcutaneous involvement. *Am J Dermatopathol.* 2015 Jun;37(6):455-61
2. Douglas New, MD; Soon Bahrami, MD; Janine Malone, MD; Jeffrey P. Callen, MD. Atypical Fibroxanthoma With Regional Lymph Node Metastasis. *Arch Dermatol.* 2010;146(12):1399-1404
3. Liurka López, MD; Román Vélez, MD. Atypical Fibroxanthoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:376-379
4. Iñigo Calvo Archanco, José Luis del Castillo Pardo de Verda, Pedro Manuel Losa Muñoz. Fibroxantoma atípico. *Rev Esp Cir Maxilofac.* 2017;39(4):245-252

# Cèl·lules atípiques en el rentat broncoalveolar d'un pacient COVID-19 positiu

**Jesús Pérez Calderiña; Clarisa González Mínguez; Sandra Patricia Pontes de Sousa; Carme Ferrer Cassado;; Luis Antonio Luizaga Velasco; Mario Giner Pichel; Jesús López Díaz; Oriol Gibert Vígues; Xavier Tarroch Sarasa.**  
Hospital Universitari Mútua Terrassa.

## Història clínica

Home de 41 anys diagnosticat l'any 1989 i 2009 d'esclerosi múltiple i epilèpsia, respectivament. A l'abril del 2020 presenta episodis de febrícula d'un mes d'evolució, augment progressiu dels reactants de fase aguda i limfopènia mantinguda amb PCR al frotis nasofaríngic i esput per COVID-19 negatius. A la placa de tòrax s'identifica condensació en lòbul superior esquerre i al TC troballes compatibles amb un procés inflamatori-infecció multilobar.

Es realitza rentat broncoalveolar (BAL) amb cultius i PCR negatius per infeccions oportunistes i micobacteris. La PCR al rentat resulta positiva per COVID-19.

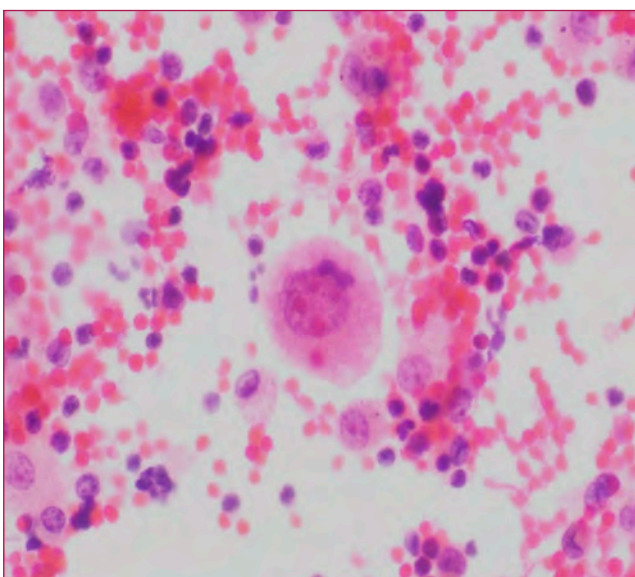
## Estudi citològic

BAL que presenta un fons marcadament hemorràgic que conté abundants limfòcits i macròfags. S'identifiquen nombroses cèl·lules epitelials atípiques amb nuclis grans, pleomòrfics, de contorns regulars i nuclèol prominent (Fig. 1), algunes d'elles amb multinucleació (Fig. 2). El citoplasma conté abundants vacuoles citoplasmàtiques amb una relació nucli-citoplasma lleument augmentada.

## Diagnòstic citològic

Inflamació limfocitària amb canvis reactius de l'epiteli broncoalveolar.

Negatiu per a cèl·lules malignes.



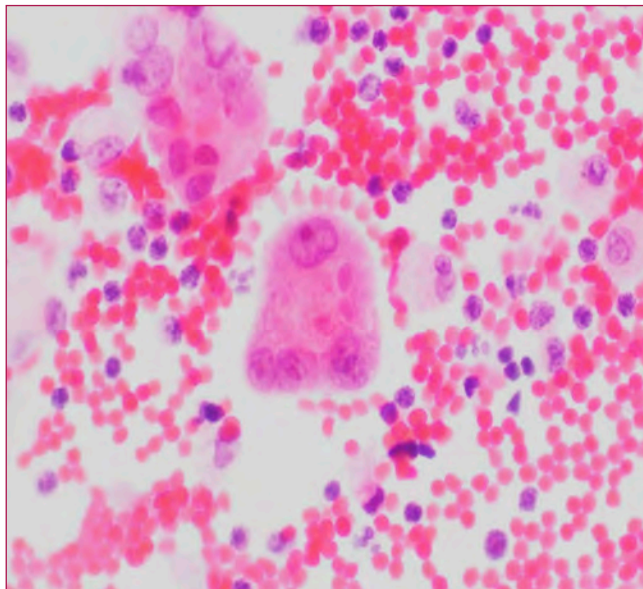
**Figura 1.** Cèl·lula epitelial atípica amb el nucli augmentat de mida i contorns nuclears ben delimitats i regulars amb nuclèols prominents. Citoplasma vacuolat (PAP 40x).

## Discussió

La presència de cèl·lules amb canvis atípics es pot observar associada a diverses causes no neoplàsiques, entre elles a infeccions, i es poden confondre amb processos malignes<sup>1</sup>. Aquestes es produeixen per alteracions en les cèl·lules epitelials broncoalveolars (pneumòcits tipus II o bronquials) en pacients amb antecedents de pneumònia, dany alveolar difús, quimioteràpia, radioteràpia, toxicitat per O<sub>2</sub>, malalties pulmonars intersticials, etc<sup>2</sup>. Aquesta atípia pot suggerir un adenocarcinoma, de manera que és molt important la correlació clínico-patològica, per evitar un fals positiu de malignitat<sup>3</sup>. En el nostre cas, la història clínica de dificultat respiratòria amb infiltrats difusos en



el context d'un procés infecció on la PCR del BAL per COVID-19 és positiva, ens ajuden per fer el diagnòstic. A més a més, en els BALs de control successius van desaparèixer aquestes cèl·lules atípiques, recolzant el caràcter inflamatori de la lesió probablement en relació al virus.



**Figura 2.** Cèl·lula epitelial amb multinucleació. Citoplasma dens, eosinòfil (PAP 40x).

De moment, s'han publicat pocs articles sobre els canvis citopatològics que produeix la COVID-19 en els rentats broncoalveolars. Al febrer del 2021 es va publicar un estudi pilot que conclou que el rentat podria implementar-se com una pràctica rutinària per l'avaluació de pacients COVID-19 en un escenari clínic apropiat<sup>4</sup>. També hi ha algun cas report on es descriuen els canvis viropàtics que es produeixen a les cèl·lules gegants multinucleades davant d'aquesta infecció<sup>5</sup>.

Tenint en compte la classificació de la societat Papanicolaou de citopatologia respiratòria<sup>6</sup>, aquest cas s'inclouria a la categoria III, ja que des de un punt de vista morfològic la presència de cèl·lules atípiques no permeten ni confirmar o descartar reactivitat o malignitat, de manera que juga un paper clau el context clínic. ■

#### Bibliografia

1. S. Cibas, Edmund; S. Ducatman, Barbara. *Cytology, Diagnostic Principles and Clinical Correlates*, Fifth Edition.
2. Rodríguez Costa, Julio; De Agustín Vázquez, Domingo; García Ureta, Ernesto. *Cuadernos de Citopatología (Aparato respiratorio)*. Primera Edición.
3. O. Idowu, Michael; N. Powers, Celeste. Lung cancer cytology: potential pitfalls and mimics- a review. *Int J Clin Exp Pathol* 2010;3 (4): 367-385.
4. Valentina Canini, MD; Francesca Bono, MD; Paolo Calzavacca, MD; Giulia Capitoli, PhD; Giuseppe Foti, MD; Filippo Fraggetta, MD; Stefania Galimberti, PhD, Andrea Gianatti, MD; Marco Giani, MD; Ahmed Nasr, MD; Giuseppe Paciocco, MD; Fabio Pagni, MD; Roberto Rona, MD; and Vincenzo L'Impero, MD. Cytopathology of Bronchoalveolar Lavages in COVID-19 Pneumonia: A Pilot Study. *Cancer Cytopathol* 2021; 0:1-10.
5. Sylvia Stadlmann, Robert Hein-Kühnt, Gad Singer. Viropathic multinuclear syncytial giant cells in bronchial fluid from a patient with COVID-19. *J Clin Pathol* 2020; 73: 607-608.
6. J. Layfield, Lester; Baloch Zubair. *The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Respiratory Cytology*. Springer International Publishing, 2019.

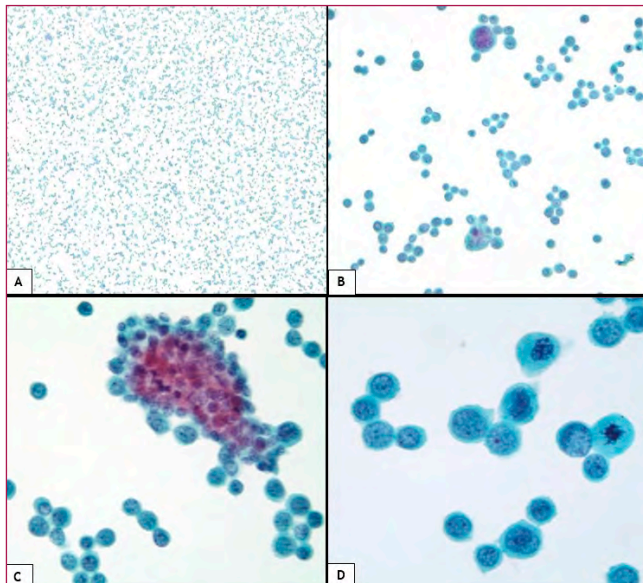
# Carcinoma urotelial d'alt grau variant plasmocitoide

**B. Bella Burgos; N. Papaleo; C. Blázquez Mañá; D. Olabbarri Salazar; R. Carrera Salas; A. Falgueras Sanchez; J. Gallardo Campos; M.R. Escoda Giralt.**  
 Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell.

## Cas clínic

Home de 73 anys, ex-fumador des de fa 20 anys i EPOC, amb presència d'un descens de la funció renal en l'últim any. Refereix clínica de prostatisme, nictúria, polaquiúria, disúria i des de fa 2 mesos presenta anorèxia i restrenyiment. Se li realitza una ecografia abdominal on s'observa una hidronefrosi bilateral i un TC on s'observa la bufeta amb parets molt engruixides. Es realitza un estudi d'orina espontània que resulta negatiu i una cistoscòpia on s'observa una neoformació sòlida i s'obté orina per rentat.

## Troballes citològiques



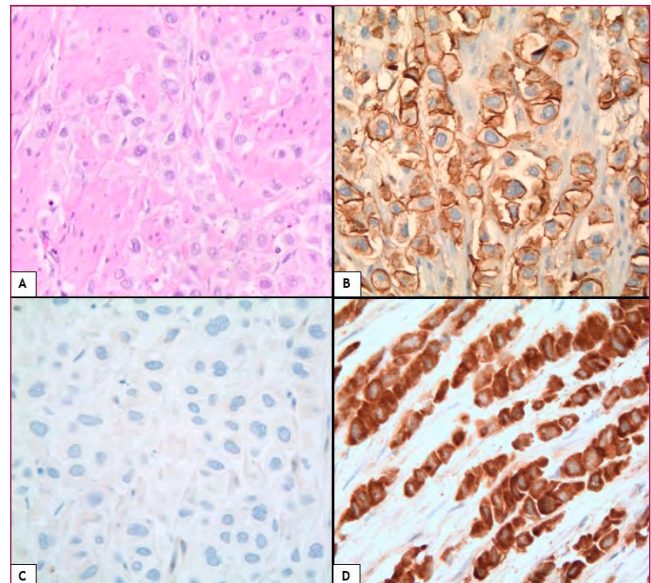
**Figura 1.** Extensions citològiques, PAP. A) 2x, B) 10x, C) 20x, D) 40x.

Les extensions citològiques i el bloc cel·lular estan constituïts per abundants cel·lularitat (Fig. 1A) de mida intermitja, disposada predominantment de forma

aïllada i ocasionalment en grups, amb nucli engrandit, discretament irregular, cromatina granular i ocasional nuclèol petit, algunes amb citoplasma escàs i altres en quantitat més moderada (Fig. 1B i 1C). S'identifiquen ocasionals figures de mitosi (Fig. 1D).

A l'estudi immunohistoquímic, aquestes cèl·lules mostren positivitat per a citoqueratines 20 i 7 i GATA3, i negativitat per a marcadors neuroendocrins, racemasa, PSA i PSAP, amb el que es confirma que es tracta d'un carcinoma urotelial, descartant-se un adenocarcinoma de pròstata i un carcinoma neuroendocrí.

## Evolució

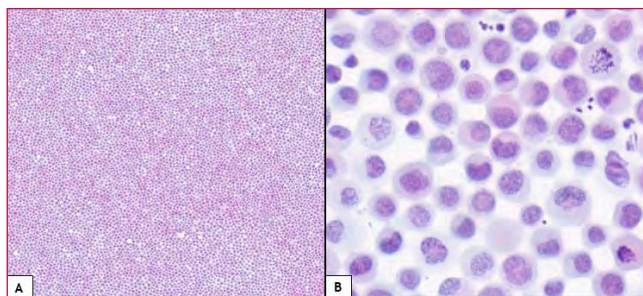


**Figura 2.** Peça de resecció transuretral. A) H-E, B) Cèl·lules positives per CD138, C) Pèrdua d'E-cadherina, D) p120 amb patró anormal, positivitat citoplasmàtica. 20x.

Posteriorment es realitza una resecció transuretral

(RTU) de la lesió de la bufeta que mostra una extensa proliferació sòlida de cèl·lules que infiltren la capa muscular pròpia, formant files, amb citoplasma eosinòfil i algunes amb nucli excèntric (Fig. 2A). Amb aquesta morfologia i el resultat de l'estudi immunohistoquímic (CD138 positiu, pèrdua d'E-cadherina i p120 de patró anormal amb positivitat citoplasmàtica) (Fig. 2B, 2C i 2D) es realitza el diagnòstic histològic de carcinoma urotelial d'alt grau, variant plasmocitoide, amb estadiatge patològic pT2.

Dues setmanes després de la RTU, el pacient presenta un quadre d'obstrucció intestinal pel que se li realitza resecció segmentària de l'intestí prim, i en el mateix acte quirúrgic s'obté líquid abdominal (Figura 3 A i B). Es tracta d'unes extensions molt cel·lulars constituïdes per abundants cèl·lules aïllades, predominantment amb moderada quantitat de citoplasma, nucli engrandit i excèntric amb cromatina granular. Al presentar les mateixes característiques citològiques que les observades prèviament, es diagnostica de positiu per a cèl·lules malignes de carcinoma urotelial d'alt grau, amb una nota on es suggereix que es pot tractar de la mateixa variant plasmocitoide. A la peça de resecció intestinal es confirma la infiltració de la paret intestinal pel carcinoma urotelial descrit.



**Figura 3.** Extensions citològiques. Giemsa. A) 2x i B) 20x.

Del líquid abdominal es realitzen estudis moleculars, identificant-se mutació TERT C228T per tècnica de piroseqüenciació i mutacions dels gens RET i KRAS mitjançant tècnica de Next Generation Sequencing.

El pacient rep tractament pal·liatiu amb dexametasona, sent èxitus 3 mesos després del diagnòstic.

## Discussió

El càncer de bufeta és el setè més freqüent al món, el tipus histològic més freqüent és el carcinoma urotelial infiltrant i la variant plasmocitoide en representa 1-3 % dels casos.

Aquesta variant presenta un curs clínic agressiu i sol diagnosticar-se en estadis avançats, sent el peritoneu la localització més freqüent de les metàstasis inicials<sup>1</sup>.

Citològicament aquests casos no compleixen estrictament tots els criteris de malignitat de la classificació de París, pel que poden ser difícils d'interpretar<sup>7</sup>. Presenta una mala resposta al tractament quimioteràpic, sent de mal pronòstic<sup>3</sup>.

Pel que fa a les alteracions moleculars, la mutació del TERT és la més freqüent en els carcinomes urotelials infiltrants en general<sup>4</sup> i l'alteració genètica més freqüent identificada a la variant plasmocitoide es localitza al gen Cadherina-1, que codifica per la proteïna E-Cadherina. Amb aquesta alteració es produeix un desacoblament del conjunt de catenines, acumulant-se p120 al citoplasma de la cèl·lula i que es tradueix en la pèrdua d'expressió immunohistoquímica de E-cadherina i acúmulo anormal citoplasmàtic de p120<sup>2,5,6</sup>. ■

## Bibliografia

1. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th Edition, 2016.
2. Sangoi S, Chan E, Stohr B, Kunju L. Invasive plasmacytoid urothelial carcinoma: A comparative study of E-cadherin and P120 catenin. *Human Pathology* 2020; 102: 54-59
3. Kim D, et al. Plasmacytoid variant urothelial carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis of clinicopathological features and survival outcomes. *J. Urol*, 2020; 204 (2):215-223.
4. Doreen N. Palsgrove, et al. Targeted sequencing of plasmacytoid urothelial carcinoma reveals frequent TERT promoter mutations. *Hum Pathol*. 2019 March ; 85: 1-9.
5. Mohammad Telfah, et al. Metastatic Plasmacytoid Bladder Cancer Harboring a CDH-1 Mutation and Producing High Levels of CA 19-9. A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep*, 2020; 21: e923130.
6. Hikmat Al-Ahmadie, et al. Updates on the Genetics and Molecular Subtypes of Urothelial Carcinoma and Select Variants. *Surg Pathol Clin*. 2018 Dec; 11(4): 713-723.
7. Liye Suo, et al. Cyto-histo correlations of plasmacytoid and micropapillary variants of high-grade urothelial carcinoma: do they fit well in The Paris System for reporting urinary cytology? *J Am Soc Cytopathol*. Jan-Feb 2021;10(1):20-24.



# Metàstasi d'adenocarcinoma a líquid pleural

**Eva Fernández; Núria Pardo; Jordi Esquius.**  
Hospital General de Granollers.

## Cas clínic

Dona de 62 anys, obesa, amb HTA, diabetis mellitus i dislipèmia, amb antecedent de neoplàsia de mama fa 10 anys (Carcinoma ductal infiltrant pT2 a mama esquerra, Receptors d'Estrògens i de Progesterona negatius; Gangli Sentinella negatiu). Des del Servei d'Urgències del nostre Hospital ens fan arribar a Anatomia Patològica 20ml de líquid pleural ataronjat, que es processa per a estudi citològic.

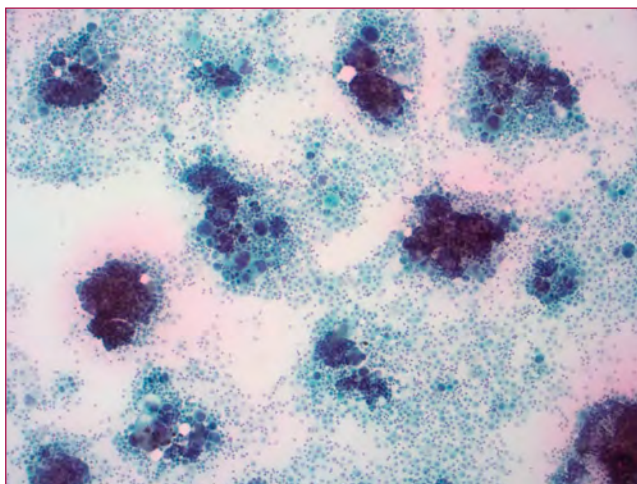
El mateix dia li han fet una mamografia bilateral, on han detectat a la mama esquerra una zona nodular, amb augment irregular de la densitat a la UQ súper-interna, pericatricial, BI-RADS2. La orientació diagnòstica a la mamografia és de canvis post-quirúrgics.

## Citologia i seguiment

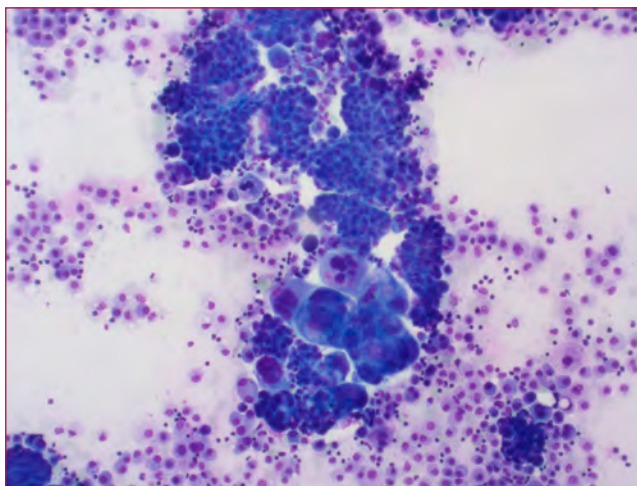
A les extensions citològiques i al bloc cel·lular processat amb HistoGel™, s'observa abundant cel·lularitat (Fig. 1), constituïda per cèl·lules mesotelials sense atípia, neutròfils, limfòcits i histiòcits. També s'observa una població cel·lular que es presenta aïllada i en grups de configuració glandular (Fig. 2). Aquestes són cèl·lules amb marcada atípia: relació nucli/citoplasma no conservada, un o més nuclis hiper cromàtics, pleomòrfics, de contorn irregular i amb un o més nuclèols prominents. També s'observen citoplasmes vacuolats. (Fig. 3)

El diagnòstic que es va emetre va ser de «citologia maligna compatible amb metàstasi d'adenocarcinoma».

L'estudi immunocitoquímic va tenir els següents resultats: positivitat per a CK7, WT1 i RE (Fig. 4), negativitat per a CK20, GATA3 i RP i positivitat difusa per a p53. Aquests resultats suggereixen que les cèl·lules atípiques observades, tenen un probable origen neoplàstic d'ovari. Per tant, es tractaria d'una neoplàsia no coneguda fins al moment a la pacient.

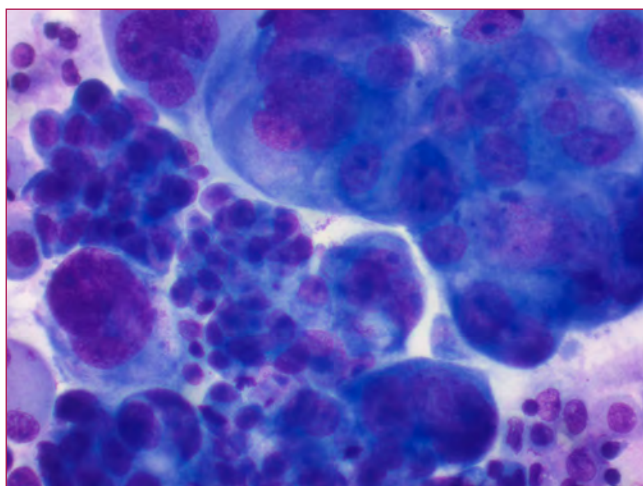


**Figura 1.** Extensió citològica amb abundant cel·lularitat. 4x. Papanicolaou.

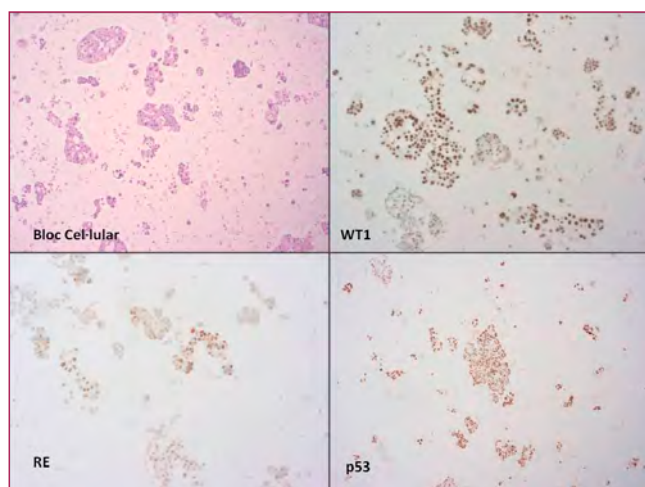


**Figura 2.** Cèl·lules atípiques en grup i aïllades. Diff-Quik®. 10x.

Es realitza un TAC toracoabdominal amb contrast, amb resultat de «troballes suggestives de procés tumoral disseminat, amb afectació pleural dreta, hepàtica i signes de carcinomatosi peritoneal. A valorar com a possible origen primari, mama, pulmó o ovari (localitzacions on també s'identifica una probable afectació tumoral)»



**Figura 3.** Cèl·lules amb marcada atípia. 40x. Diff-Quik®.



**Figura 4.** Bloc cel·lular i marcadors immunocitoquímics positius WT1, RE i p53.

Es realitza una biòpsia d'epipló que es diagnostica «d'infiltració per carcinoma d'alt grau» amb un perfil immunohistoquímic concordant amb origen ovàric, especialment suggerit per la positivitat per WT1: positivitat per a RE, RO, CK7, p53 i WT1, negativitat per a CK20.

També es realitza un estudi de la cavitat endometrial, amb el resultat de «carcinoma d'alt grau» amb ocasionals glàndules endometrials atròfiques. L'estudi immunohistoquímic té un resultat idèntic, amb perfil ovàric i positivitat per a WT1.

### Evolució

La pacient inicia tractament de 1a línia amb carboplatí i paclitaxel.

Al cap d'uns mesos li fan un nou TAC toracoabdominal amb contrast, on s'observa una disminució de la massa tumoral pèlvica i una discreta millora de l'afectació tumoral disseminada.

Actualment segueix en tractament.

### Discussió

Aquest cas és un recordatori de la importància de la citomorfologia, és a dir, davant l'existència d'un líquid pleural positiu d'una dona amb un antecedent de carcinoma de mama, el diagnòstic més probable seria el de «citologia maligna, compatible amb adenocarcinoma», pensant en tot moment en un origen mamari. Però observant l'atípia citològica, es va decidir que podria tractar-se d'un altre tipus de tumor, concordant morfològicament amb un tumor ovàric i, per tant, es va ampliar l'estudi amb immunocitoquímica.

Gràcies a la citologia es va poder orientar a la probable existència d'un segon tipus de tumor diferent al de mama, un tumor ovàric, el qual es va confirmar amb la realització d'un TAC toracoabdominal.

Juntament amb la morfologia cel·lular, la positivitat per a WT1 en va reforçar l'origen ovàric. Aquest és un anticòs monoclonal que identifica un factor de transcripció, codificat per un gen ubicat al cromosoma 11p13. Té un possible paper en el desenvolupament de les gònades i el ronyó. Es detecta per immunocitoquímica per la tinció nuclear de diversos tipus cel·lulars. És un anticòs especialment útil per al diagnòstic del carcinoma serós d'ovari. ■

### Bibliografia

1. Bárcena C MD; Oliva, E MD. WT1 expression in the female genital tract. *Advances In Anatomic Pathology*, 2011 Nov;18 (6):454-465
2. Esacayola C, Ferron G, Romeo M, Torrent JJ, Querleu D. The impact of pleural disease on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 2015 Jul;138(1):216-20
3. Adile Ferda Dağlı et al. Cytopathologic diagnosis in pleural effusion and cyto-histopathologic correlation. *Turk Patoloji Derg.* 2011 Jan;27(1):12-6

# Carcinoma serós d'origen tubàric en una extensió cèrvicovaginal

**Gisela Margarit Torras; Montserrat Sardà Roca; Mariàngels Verdaguer Autonell; Maria José Martínez Araque; Maria Alejo Sánchez.**  
 Consorci Hospitalari de Vic.

Dona menopàusica de 59 anys a la que es realitza presa de citologia cèrvicovaginal convencional i mostra per a determinació de VPH per «Cribratge inadequat». La citologia, satisfactòria per a valoració, presenta sobre un fons d'atròfia cèl·lules escamoses atípiques, de nucli engrandit, irregular i hiper Cromàtic, i cèl·lules glandulars atípiques, disperses i sobreposades en grups de diverses mides, alguns tridimensionals, mostrant nuclis hiper Cromàtics, irregulars, amb cromatina granular, relació nucli/citoplasma alterada i citoplasma vacuolat. El diagnòstic va ser «HSIL amb extensió glandular», amb recomanació de colposcòpia, biòpsia i raspat fraccionat. La determinació de VPH d'alt risc fou «Positiva».

## Evolució clínica

Es revisa l'historial clínic que recull les següents dades: menopausa als 40 anys, antecedent d'annexectomia dreta per gestació ectòpica i actualment consulta per metrorràgies i dolor abdominal intermitent. En espera de proves complementàries, la pacient presenta dolor abdominal agut, li realitzen una TAC amb contrast i es diagnostica de Mucocèle apendicular, requerint intervenció quirúrgica urgent, realitzant-se hemicolectomia dreta, amb resecció parcial de budell prim i d'epipló major i annexectomia esquerra.

Troballes histològiques: La lesió apendicular correspon a una Neoplàsia mucinosa apendicular de baix grau. La trompa de Fal·lopi esquerra està revestida per epitel·li cilíndric atípic amb nuclis hiper Cromàtics, pleomòrfics, pseudoestratificats i zones de proliferació papil·lar o sòlides, intraluminals, amb abundants figures mitòtiques, ocasionals cossos de psammoma i necrosi. Hi ha zones d'infiltració tumoral transmural de la paret tubàrica i infiltració de teixit ovàric adjacent. També s'observa infiltració de la serosa de còlon. En la determinació immunohistoquímica, les cèl·lules atípiques són positives per CK7, WT-1, p53, P16 i

receptors estrògens, els receptors de progesterona mostren focal i dèbil positivitat. CK20 i CDX-2 són negatives. El líquid peritoneal és negatiu per a cèl·lules malignes. El diagnòstic histopatològic va ser Carcinoma serós d'alt grau (HGSC) infiltrant, amb component «*in situ*», que afecta a la trompa de Fal·lopi i s'estén al parènquima ovàric amb implants en la serosa de còlon.

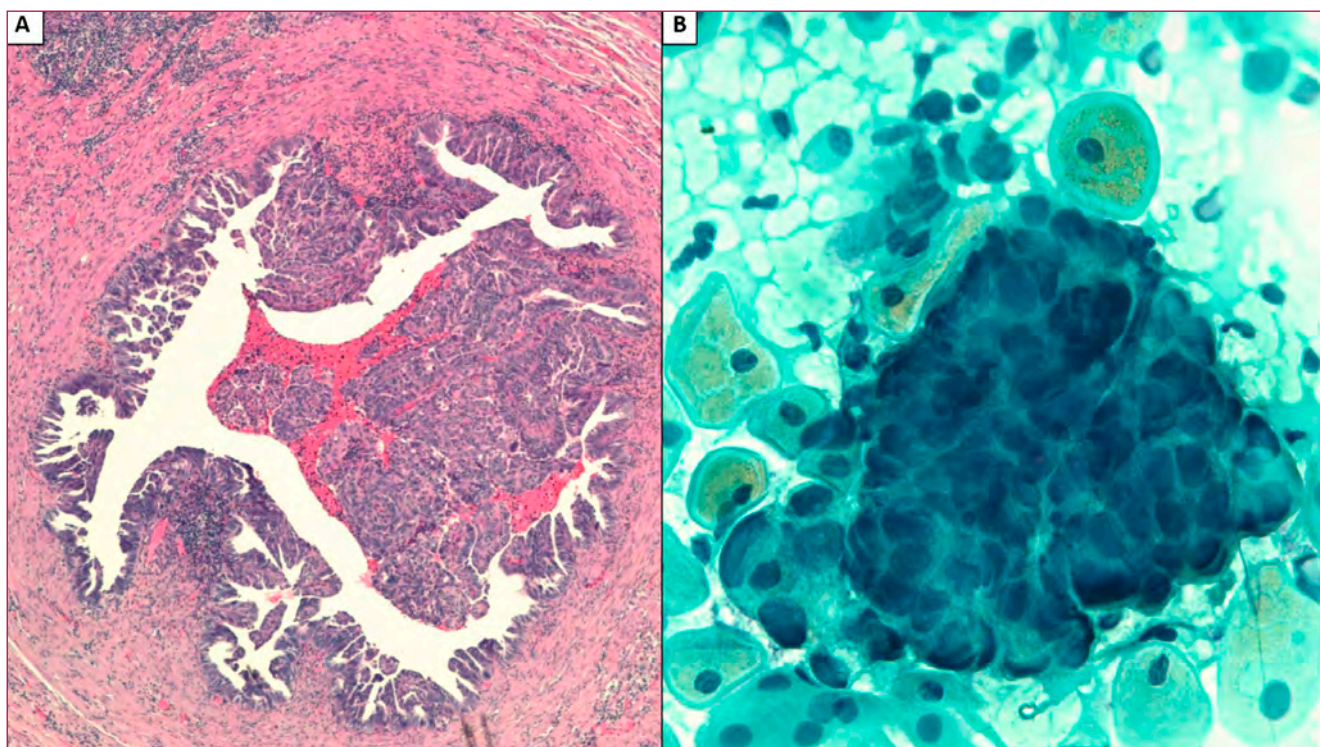
Posteriorment es completa la cirurgia amb histerectomia total, buidament ganglionar bilateral (ilíacs i paraaòrtics) i biòpsies peritoneals. En cèrvix s'observa lesió escamosa intraepitelial p16 positiva. No s'observa atípia en cèl·lules glandulars endocervicals ni en l'endometri atròfic, ni infiltració neoplàsica per carcinoma serós. Els ganglis van ser negatius.

## Discussió

Davant les troballes clíniques i patològiques es revisa l'extensió citològica conclouent que les cèl·lules glandulars atípiques observades corresponen a cèl·lules malignes del carcinoma serós tubàric. (Fig. 1)

La presència de cèl·lules malignes extrauterines en una extensió cèrvicovaginal depèn de l'origen de la neoplàsia, grau de disseminació, tipus i diferenciació del tumor, permeabilitat de les trompes de Fal·lopi i de la presència d'ascites. Els adenocarcinomes extrauterins detectats en frotis cèrvicovaginals més freqüents són d'ovari i de trompa de Fal·lopi, seguits del tracte gastrointestinal i de mama. Les vies de disseminació al cèrvix són diverses: infiltració directa (peritoneu, recte, bufeta), disseminació limfovascular de tumoracions distants (mama, estómac, còlon, pàncrees i ronyó), intragenitals (endometri i ovari) o implantació en superfície (endometri, trompa i ovari), o bé, com en el cas que presentem, per desprendiment de cèl·lules tumorals a la llum tubàrica que passen a la cavitat endometrial i a la vagina.<sup>2</sup>





**Figura 1.** A. Tall histològic transversal de trompa de Fal·lopi, 4X, HE. B. Grup de cèl·lules atípiques en citologia cèrvicovaginal, 40X, PAP.

El carcinoma serós tubàric intraepitelial (STIC), lesió tumoral no invasiva formada preferentment en l'epiteli distal de les trompes de Fal·lopi, es considera actualment la lesió precursora dels HGSC, sent important la detecció precoç, particularment en dones amb alt risc genètic (portadores de mutacions BRCA 1/2 en la línia germinal)<sup>3</sup>. ■

#### Bibliografia

1. Wilbur DC, Chhieng DC, Guidos B i Mody DR. Epithelial Abnormalities: Glandular. Dins: Nayar R, Wilbur DC, editors. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. 3th ed. Nova York, USA: Springer; 2015. p. 193-240.
2. Mulvany NJ, Mitchell G i Allen DG. Adenocarcinoma cells in Pap smears. Pathology. 2009;41(5):411-418.
3. Kim J, Park EY, Kim O, Schilder JM, Coffey DM, Cho CH and Bast RC. Cell Origins of High-Grade Serous Ovarian Cancer. Cancers. 2018;10:433.

# Hemagioendotelioma epiteliode pulmonar amb correlació citohistològica

**Joan Lop; Adrian Puche; Gina Parini; Pablo Santiago; Eva Patriarca; Monica Batista; Ariadna Calvo; Beatriz Casado; Jordina Santos; Alberto Rodriguez-Fuster; Roberto Chalela; Albert Sánchez-Font; Ana Pros; Lara Pijuan.**  
Hospital del Mar. Barcelona.

## Història clínica

Pacient dona de 61 anys, amb antecedent de malaltia de Behçet inactiva i portadora d'anticossos antifosfolípids sense història de complicacions trombòtiques.

Al 2016, com a troballa casual en una TC, se li detecten múltiples nòduls pulmonars bilaterals i hepàtics de característiques benignes. Al 2019 es realitza un PET/TC de control on s'observa discret creixement de les lesions, sense signes d'activitat metabòlica (SUV màxim 2,2). Al 2020 es consensua a comitè de pneumologia realitzar una resecció pulmonar atípica per obtenir diagnòstic histopatològic.

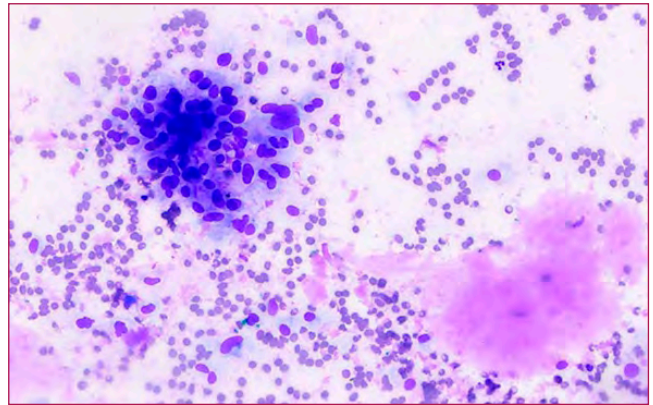
Es realitza de forma intraoperatoria, una extensió cel·lular mitjançant raspat de la lesió per a valoració citològica.

## Troballes citològiques

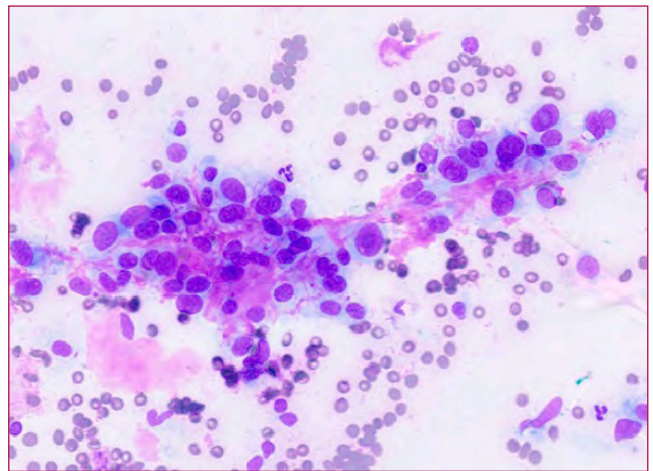
Extensió amb abundants cèl·lules soltes i en agregats, així com presència de grumolls de material metacromàtic, tant de forma aïllada com immers entre els agregats cel·lulars (Fig. 1). Els agregats estan formats per cèl·lules de nucli rodó o ovoide, de contorn regular, amb abundant citoplasma homogeni, tènue i de morfologia poligonal, conferint un aspecte epiteliode a la cel·lularitat. A més detall, els nuclis presenten lleu atípia i anisocariosi, amb presència freqüent de pseudoinclusions nuclears (Fig. 2). Les vores dels agregats presenten un aspecte esfilagarsat i irregular.

## Diagnòstic citològic provisional

Lesions pulmonars compatibles amb lesions tumorals benignes (probable pneumocitoma esclerosant versus dipòsit de material amorf, etc...). Pendent de caracterització histopatològica definitiva.



**Figura 1.** Diff-Quik®. Grumoll de material amorf metacromàtic dens i agregat de cèl·lules d'hàbit epiteliode.



**Figura 2.** Diff-Quik®. Detall citològic d'un agregat, on s'observa material amorf entremig de les cèl·lules, conferint un aspecte esfilagarsat. Anisocariosi i atípia nuclear lleu, amb presència de pseudoinclusions nuclears. Citoplasmes poligonals i pàl·lids, sense vacuoles ni llums intracitoplasmàtics.

## Troballes histopatològiques

Seccions histològiques de tumoració de vores ben definides, amb centre hipocel·lular i perifèria hipercel·lular. La zona central està constituïda per matriu d'aspecte hialí amb escassa cel·lularitat fusiforme

no atípica. La perifèria presenta abundant cel·lularitat d'aspecte epitelioides o fusiforme, amb formació d'estructures vasculares mal organitzades. Algunes de les cèl·lules presenten una llum intracitoplasmàtica i de forma molt ocasional es poden observar eritròcits al seu interior. Els nuclis són rodons o ovoïdes, discretament pleomorfs, i presenten pseudoinclusions nuclears. A l'estudi immunohistoquímic les cèl·lules de la lesió són positives per CD31, CD34, Factor VIII i TFE3.

### Diagnòstic histològic definitiu

Hemangioendotelioma epitelioides.

### Discussió

L'hemangioendotelioma epitelioides (HEE) és una tumoració vascular de potencial intermig de malignitat, amb capacitat metastàtica (fins a un 30% dels casos), encara que generalment de curs indolent. Pot originar-se en pràcticament qualsevol localització, tot i que és més freqüent a parts toves de les extremitats, pulmó<sup>1</sup>, fetge<sup>2,3</sup>, pell i parts toves de cap i coll. Afecta preferentment a dones d'entre 40 i 50 anys. En el pulmó sol ser una troballa casual, però en algunes ocasions es pot manifestar amb clínica d'hemoptisi o vessament pleural<sup>1</sup>.

Davant d'una lesió nodular pulmonar evidenciada radiològicament, una de les opcions per a la filiació de la lesió és l'obtenció de material per a citologia mitjançant PAAF transtoràcica o transbronquial. Degut a la morfologia epitelioides de l'HEE, el diagnòstic diferencial citològic amb neoplàsies epitelials pot ser molt difícil, ja que no es pot valorar l'arquitectura<sup>4</sup>.

Les característiques citològiques de l'HEE, basades en poc casos reportats o sèries curtes de casos, són<sup>5,6</sup>:

- Extensions de cel·lularitat moderada o discretament hipocel·lulars
- Cel·lularitat poligonal, ovoïde o fusiforme, organitzada en pseudopapil·les, pseudoglàndules o pseudorosetes, i també en cèl·lules soltes.
- Els grups cel·lulars són de límits poc definits i aspecte esfilagarsat.
- Presència de material estromal relativament dens amb o sense hialinització i cel·lularitat associada.
- Les cèl·lules tenen un citoplasma més o menys ampli, dens, en ocasions amb grànuls citoplasmàtics vermells.

- En ocasions les cèl·lules poden tenir morfologia en anell de segell, en forma d'inclusions citoplasmàtiques, però especialment en forma de llums intracel·lulars de vores molt definides. De forma excepcional podem observar en la llum intracitoplasmàtica algun eritròcit atrapat, que ens ajudaria en el diagnòstic diferencial amb els adenocarcinomes.
- El nucli sol ser excèntric i discretament pleomòrfic, amb nuclèol inconspicua. La cromatina és granular i es poden trobar amb certa freqüència pseudoinclusions nuclears i/o fenèdres. S'ha descrit la presència de cèl·lules binucleades.
- Immunohistoquímicament les cèl·lules són positives per a factor VIIIa, CD31, CD34, TFE3 i ERG, així com reactivitat lleu i focal per a citoqueratines.

El diagnòstic diferencial citològic inclou tumors malignes que poden adquirir morfologia epitelioides, les característiques més importants dels quals, en quant a diagnòstic diferencial amb l'HEE, es descriuen a continuació<sup>4,5</sup>:

- **Adenocarcinoma:** Els grups cel·lulars són de vores més ben definides i formen més freqüentment estructures pseudoacinar. Citoplasma usualment més clar i vacuoles amb mucina en comptes de llums intracel·lulars. En general no solen tenir pseudoinclusions nuclears, excepte en casos com adenocarcinomes de pulmó o de tiroïdes. Positivitat difusa i intensa per citoqueratines i antígen epitelial de membrana.
- **Mesotelioma:** Solen tenir un citoplasma més dens centralment, amb un halo clar perifèric i, quan formen grups, deixen uns espais anomenats finestres. No tenen llums intracel·lulars. Són positius per calretinina, citoqueratina 5/6 i WT-1.
- **Melanoma:** Pot presentar morfologia epitelioides amb abundant citoplasma i nuclis excèntrics. El grau d'atípic nuclear sol ser elevat i amb abundants mitosis. Les inclusions nuclears són freqüents però no les llums intracel·lulars. Contenen melanina però no hemosiderina.
- **Angiosarcoma epitelioides:** Les extensions són molt cel·lulars, amb grans clústers cohesius de cèl·lules molt grans, atípiques, pleomòrfiques i amb moltes mitosis.
- **Sarcoma epitelioides:** Extensions amb cèl·lules individuals o en grups petits i discohesius. Cèl·lules amb citoplasma abundant i nucli perifèric; poden ser bi o multinucleades. Nucli rodó i hiperromàtic amb petit nuclèol, sense inclusions ni fenèdres. Positiu per vimentina i citoqueratines.



També es convenient incloure en el diagnòstic diferencial lesions benignes o malignes que tenen un doble component; hialí anhístic o fibromixoide, i de cèl·lules epitelioides:

- **Hamartoma pulmonar:** Presència de material mixoide, fibromixoide, condroide amb cèl·lules fusiformes sense atípia, o en ocasions cartílag madur. Component epitelial monomorf, cuboidal, i presència d'adipòcits.
- **Pneumocitoma esclerosant:** Presenta agregats de cèl·lules monomòrfiques ovoides, de nucli regular i cromatina fina, que s'organitzen al voltant d'eixos fibrovasculars.
- **Adenoma pleomorf:** Compost per grups de cèl·lules fusiformes de tipus mioepitelial i de cèl·lules epitelials de tipus ductal, immerses en una matriu mixoide. La matriu sol tenir un aspecte fibril·lar i unes vores esfilagarsades.
- **Carcinoma adenoide quístic:** Característicament presenta glòbuls tridimensionals de matriu acel·lular hialina i presència de cèl·lules epitelials d'hàbit basaloide.

Molt sovint la obtenció de material serà insuficient per al diagnòstic, pel que haurem de correlacionar les troballes amb la clínica, la radiologia i la immunohistoquímica.

A nivell mol·lecular s'ha demostrat la presència de translocació t(1,3)(p36.3;q25), que resulta en la fusió dels gens WWTR1(3q25) i CAMTA1(1p36), i que pot tenir un paper com a marcador diagnòstic<sup>6</sup>.

## Conclusions

L'objectiu del cas es recordar incloure HEE en el diagnòstic diferencial de les citologies de nòduls pulmonars, especialment en aquells casos de nòduls múltiples ben delimitats radiològicament i sense clara sospita de malignitat. La combinació de les següents característiques ens hauria de fer sospitar d'un HEE: cèl·lules soltes o en petits grups esfilagarsats o mal definits; cèl·lules epitelioides amb citoplasma dens i de vores ben definides, llums intracel·lulars (ocasionalment amb eritròcits), nuclis poc atípics amb pseudoinclusions o fenedures, presència de material estromal hialinitzat. És essencial la correlació amb la clínica, la radiologia i fer ús dels marcadors immunohistoquímics de diferenciació vascular. ■

## Bibliografia

1. McCann R, Heidarian A, Pitman M.B, Chebib I. Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) involving pleural effusion. *Diagnostic Cytopathology* 2020;1-3. doi: 10.1002/dc.24577.
2. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Pitfalls in the diagnosis on fine needle cytology and "small biopsy" and review of the literature. Campione S, Cozzolino I, Mainteni P, D'Alessandro V, Vetrani A, D'armiento M. *Pathology – Research and Practice* 2015;211:702-705. doi: 10.1016/j.prp.2015.06.009.
3. Singh A, Sood N, Puri H.K, Selhi P.K, Garg B. Primary Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Diagnostic Dilemmas in Cytology and Histology. *Journal of oncology Practice* 2016;12:394-396. doi: 10.1200/JOP.2015.010090.
4. VandenBussche C.J, Wakely P.E, Siddqui M.T, Maleki Z, Ali A.Z. Cytopathologic Characteristics of Epithelioid Vascular Malignancies. *Acta Cytol* 2014;58:356-366. doi: 10.1159/000366151.
5. Murali R, Zarka M.A, Ocal I.T, Tazelar H.D. Cytologic Features of Epithelioid Hemangioendothelioma. *Am J Clin Pathol* 2011;136:739-746. doi: 10.1309/AJCP5NK0FJCGHTFM.
6. Thangaiah J.J, Hanley K, Nomani L, Policarpio-Nicolas M.L. Cytologic features and immunohistochemical findings of epithelioid hemangioendothelioma (EHE) in effusion: A case series. *Diagnostic Cytopathology* 2020;1-7. doi: 10.1002/dc.24565.

# Malignització de l'endometriosi

**Míriam Castella; Silvia Feliu; Gemma Fabra; Olga Luque; Carmen Fernández-Cid; Dolors Amalrich; Francesc Tresserra.**

Laboratori de Citologia. Departament d'Obstetrícia, Ginecologia i Reproducció. Salut de la dona Dexeus. Hospital Universitari Quirón Dexeus. Barcelona.

## Introducció

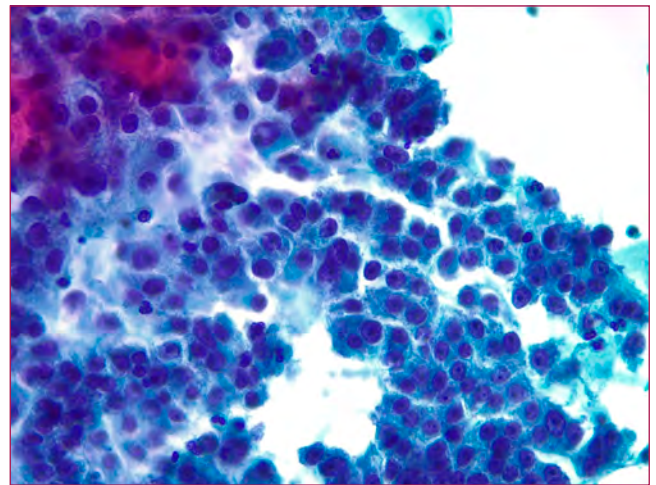
La malignització de l'endometriosi és una situació poc freqüent que pot afectar a un 1% de les dones que pateixen endometriosi<sup>1-11</sup>. Acostuma a sorgir d'un focus endometriòsic ovàric, tot i que també poden ser extra-ovàrics i els tipus histològics resultants, principalment són Carcinomes de Cèl·lules Clares o Carcinomes Endometrioides i amb menys freqüència Carcinomes Serosos<sup>8-10</sup>.

Presentem el cas d'una pacient diagnosticada per citologia d'Adenocarcinoma de probable origen endometrial amb diagnòstic final de Carcinoma Serós Papil·lar originat a partir d'un focus d'endometriosi a la vagina.

## Cas clínic

Dona de 50 anys, sense antecedents d'anatomia patològica o intervencions quirúrgiques d'interès, que visita el nostre centre per fer-se una revisió ginecològica per petites pèrdues en l'últim mes, després de dos anys d'amenorrea. Presenta obesitat severa de grau III. Sense controls ginecològics des del 2017 però sense control citològic des del 2011.

Se li practica una presa cervico-vaginal mitjançant Thin-Prep per realitzar una citologia líquida i un Test de Chlamydiae Trachomatis. La citologia mostrava una extensió amb cèl·lules escatoses i endocervicals de morfologia normal i presència de cèl·lules glandulars petites, hiper cromàtiques amb marcada atípic, disposades en grups densos i estroma endometrial. El test de Chlamydiae va ser negatiu i el diagnòstic citològic va ser d'«Extensió compatible amb adenocarcinoma. Probable origen endometrial» (Fig. 1).



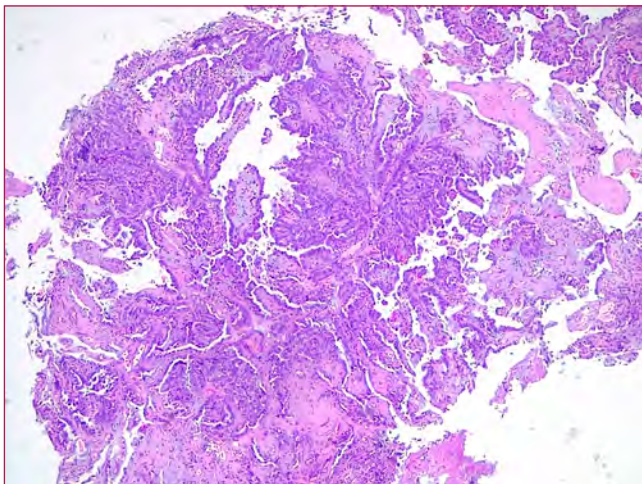
**Figura 1.** Presència de cèl·lules glandulars petites, hiper cromàtiques amb marcada atípic.

Dins del pla terapèutic de la revisió ginecològica se li va realitzar una mamografia i una ecografia mamària, resultat troballes benignes (Bi-rads conjunt 2) i una ecografia ginecològica on es van visualitzar dos nòduls, un hipoe còic espiculat de 26 x 11 mm que afectava a la serosa rectal, suggestiu d'endometriosi, i un altre, relacionat amb aquest, a nivell de torus uterí que s'estenia cap a lligament úter-sacre esquerra de 10 x 7 mm. Aquests dos focus d'endometriosis ja constaven a la història ecogràfica de la pacient des de l'any 2011. Amb el resultat positiu de la citologia es decideix fer una histeroscòpia diagnòstica on s'observa un pòlip anterior de 20mm en un endometri atrofíic. Es programa una histeroscòpia quirúrgica per extirpar el pòlip al cap d'una setmana; i fet que no s'observava el pòlip, ni cap zona amb vascularització anòmala, es decideix fer una biòpsia ampla, de la zona on s'havia vist el pòlip, i biòpsies a les altres cares uterines a fundus i istme; resultant totes elles negatives.

## RODA DE CASOS

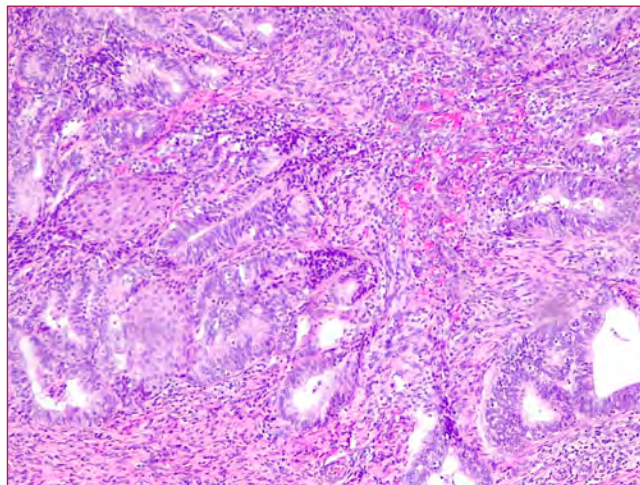
Davant d'una citologia positiva i unes biòpsies endometrials negatives el Comitè de Ginecologia Oncològica i Mama decideix que fer una conització diagnòstica i deriva la pacient a patologia cervical; on li fan una colposcòpia i observen una lesió exofítica sagnant a fons de sac posterior esquerra de la vagina, de la que fan citologia líquida i biòpsia.

La citologia va resultar ser una «Extensió compatible amb la normalitat per a l'epiteli escatós i presència de cèl·lules glandulars amb atípia» i la biòpsia «Troballes histopatològiques compatibles amb carcinoma papil·lar» (Fig. 2). El fet de no quadrar amb un tumor primari de vagina va fer pensar en una metastàsis i es va realitzar tota una bateria d'immunohistoquímica per trobar el probable origen del tumor primari. El resultat va orientar cap a un tumor primari ovàric o renal i es va decidir fer un estudi d'extensió. El resultat va ser analítica negativa, RM abdominal negativa, PET-TC normal i a la RM pèlvica només destacava un focus endometriòsic ja descrit a les ecografies. Amb això es decideix fer tractament quirúrgic, histerectomia radical.



**Figura 2.** Histologia de la lesió amb les característiques d'un carcinoma serós papil·lar.

El resultat anatomopatològic va ser d'«Extensa endometriosis afectant paret vaginal amb focus d'endometriosis atípica, endometri proliferatiu, adenomiosis, endometriosis afectant a ovari esquerra, trompes sense alteracions morfològiques, ganglis limfàtics sense evidència de metastasi, endometriosis, adherència intestinal a vagina» amb una nota que deia «No s'identifica tumor residual de característiques similars al de la biòpsia prèvia. La presència d'extensa endometriosis, focalment atípica, pot suggerir l'origen de la tumoració, totalment extirpada en la biòpsia prèvia» (Fig. 3).



**Figura 3.** Focus d'endometriosis atípica en el lloc de biòpsia prèvia sense tumor residual.

## Discussió

L'endometriosis és una malaltia benigna i crònica, en la qual l'endometri creix i s'implanta fora de la cavitat original. És estrògens dependent pel que les àrees afectades per la presència de glàndules o estroma endometrial, sagnen i es desprenen cada mes, coincidint amb la regla, provocant inflamacions i cicatrius<sup>2</sup>.

S'estima que afecta entre un 10-15% de dones en edat fèrtil, d'un 2-4% de dones post-menopàusiques, d'un 20-30% de dones amb infertilitat i d'un 40-60% de dones amb dolor pèlvic crònic<sup>8</sup>.

Que el teixit endometriòsic malignitzi és rar (<1%) i quan ho fa, majoritàriament és a partir d'un focus endometriòsic ovàric (80%) amb histologia de carcinoma de cèl·lules clares o carcinoma endometriode i menys freqüentment com a carcinoma serós papil·lar; mentre que d'un focus extra-ovàric com la vagina, és encara més rar, i aquí la histologia més freqüent és la de carcinoma endometriode<sup>8</sup>. Els símptomes acostumen a ser el sagnat vaginal i com a factors de risc, ho són els alts nivells d'estrògens circulants, al ser una malaltia estrògens dependent. El pronòstic acostuma a ser favorable ja que generalment són tumors de baix grau i el tractament és principalment quirúrgic i després, en funció de les característiques de la pacient i del tumor, es decideix per un tractament adjuvant de quimioteràpia, radioteràpia o teràpia hormonal amb progestàgens<sup>8</sup>.

Sampson va ser el primer que al 1925<sup>13</sup> va citar tres criteris per tal d'identificar tumors malignes que tenien el seu origen en el teixit endometriòsic: Ha de trobar-



se algun focus clar d'endometriosis a prop del tumor. La aparença histopatològica del tumor ha de ser compatible amb la d'un origen en la endometriosis, i ha de descartar-se qualsevol altre origen primari. La Grenade i Silverberg<sup>10</sup> van ser els qui van descriure l'endometriosi atípica (EA) com a lesió precursora. Després d'això diversos estudis parlen del potencial pre-cancerós de l'EA i en d'altres la co-existència de l'EA amb la neoplàsia.

Continuen havent més estudis sobre la relació de l'EA en l'ovari que en cap altre regió i al 2011 Wei et al<sup>14</sup>, estableixen que existia una progressió pato-fisiològica de l'EA cap a tumors «borderline» i aquests cap a càncer.

Tot i que en altres localitzacions la relació no està tan ben documentada, i la discussió segueix sent si és el tumor maligne el qui provoca un teixit endometriòsic atípic adjacent o si és el teixit endometriòsic atípic el que afavoreix el desenvolupament d'un tumor maligne, cal que tinguem present quan tractem amb pacients amb endometriosi atípica, la possibilitat que aquesta progressi a neoplàsia<sup>8-10</sup>.

En conclusió, davant d'una citologia amb cèl·lules glandulars atípiques suggestives de carcinoma s'ha de buscar amb insistència el seu origen, tot i tenint biòpsies negatives. La endometriosis atípica pot malignitzar en forma de carcinoma, sobretot de cèl·lules clares o endometrioides i menys freqüentment en carcinoma serós. En el cas que presentem l'absència de tumor en la peça de resecció i la troballa d'una endometriosis atípica en la zona de biòpsia prèvia, fan suposar que aquesta es l'origen de la neoplàsia. ■

#### Bibliografia

1. Benoit L, Arnould L, Cheynel N, Diane B, Causeret S, Machado A, et al. Malignant extraovarian endometriosis: a review. *Eur J Surg Oncol*. febrero de 2006;32(1):6-11.
2. Krawczyk N, Banys-Paluchowski M, Schmidt D, Ulrich U, Fehm T. Endometriosis-associated Malignancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. febrero de 2016;76(2):176-81.
3. Shah C, Pizer E, Veljovich DS, Drescher CW, Peters WA, Paley PJ. Clear cell adenocarcinoma of the vagina in a patient with vaginal endometriosis. *Gynecol Oncol*. diciembre de 2006;103(3):1130-2.
4. Tanase Y, Furukawa N, Kobayashi H, Matsumoto T. Malignant Transformation from Endometriosis to Atypical Endometriosis and Finally to Endometrioid Adenocarcinoma within 10 Years. *Case Rep Oncol*. 2013;6(3):480-4.
5. Tanase Y, Kawaguchi R, Uchiyama T, Kobayashi H. Long-Term Follow-Up after Surgical Management for Atypical Endometriosis: A Series of Nine Cases. *Case Rep Oncol*. abril de 2019;12(1):76-83.
6. Terada T. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(9):924-7.
7. Terada T. Clear cell adenocarcinoma of the ovary arising in atypical endometriosis: a report of eight cases. *Arch Gynecol Obstet*. enero de 2012;285(1):229-33.
8. Cozzolino M, Nasioudis D, Sisti G, Coccia ME. Malignant Transformation of Vaginal Endometriosis - A Review of Literature. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82(2):105-12.
9. Fukunaga M, Nomura K, Ishikawa E, Ushigome S. Ovarian atypical endometriosis: its close association with malignant epithelial tumours. *Histopathology*. marzo de 1997;30(3):249-55.
10. LaGrenade A, Silverberg SG. Ovarian tumors associated with atypical endometriosis. *Hum Pathol*. septiembre de 1988;19(9):1080-4.
11. Stern RC, Dash R, Bentley RC, Snyder MJ, Haney AF, Robboy SJ. Malignancy in endometriosis: frequency and comparison of ovarian and extraovarian types. *Int J Gynecol Pathol*. abril de 2001;20(2):133-9.
12. Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet*. febrero de 2002;76(2):117-26.
13. Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg*. 1925;10:1-72.
14. Wei J-J, William J, Bulun S. Endometriosis and ovarian cancer: a review of clinical, pathologic, and molecular aspects. *Int J Gynecol Pathol*. noviembre de 2011;30(6):553-68.

# ¿Es un ganglio?

**J.Martinez Luque; A.Bueno Remacha; F.Perez Ochoa; C.Llebaria Puig.**  
Servicio de Anatomía Patológica de Centro Médico Teknon – Grupo Atrys.

## Caso clínico

Mujer de 26 años sin antecedentes clínicos de interés. Muestra una lesión nodular en la axila derecha, bien delimitada, de consistencia firme que ha aumentado de tamaño. Ante la sospecha clínica de ganglio linfático patológico se decide realizar PAAF de la lesión.

## Hallazgos citológicos

Se realiza una punción del ganglio axilar obteniendo material para dos extensiones, una teñida con Papanicolaou y otra para Diff-Quik®.

En el estudio citológico se observan unas extensiones de fondo sero-hemático con grupos y placas de celularidad epitelial. Estos grupos celulares son cohesivos, con márgenes bien definidos y ocasionalmente digitiformes, con presencia de algunos fragmentos de tejido fibroadiposo. No se observa atipia citológica destacable, sólo ocasionalmente algunas células muestran núcleo agrandado e irregular (Fig. 1).

Con estos hallazgos citológicos se realiza el diagnóstico de PROLIFERACIÓN EPITELIAL CON LEVE ATIPIA CITOLÓGICA. Con un comentario en que destaca la

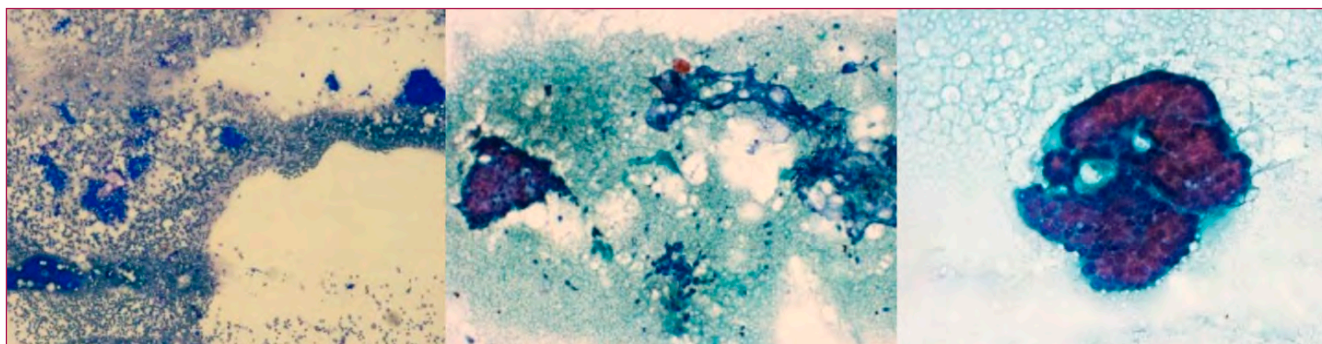
falta de celularidad representativa de ganglio linfático y se recomienda estudio histológico de la lesión para una mejor tipificación.

Se decide realizar exéresis de la lesión para correlacionar los hallazgos citológicos con los histológicos y poder dar un diagnóstico concluyente a la paciente.

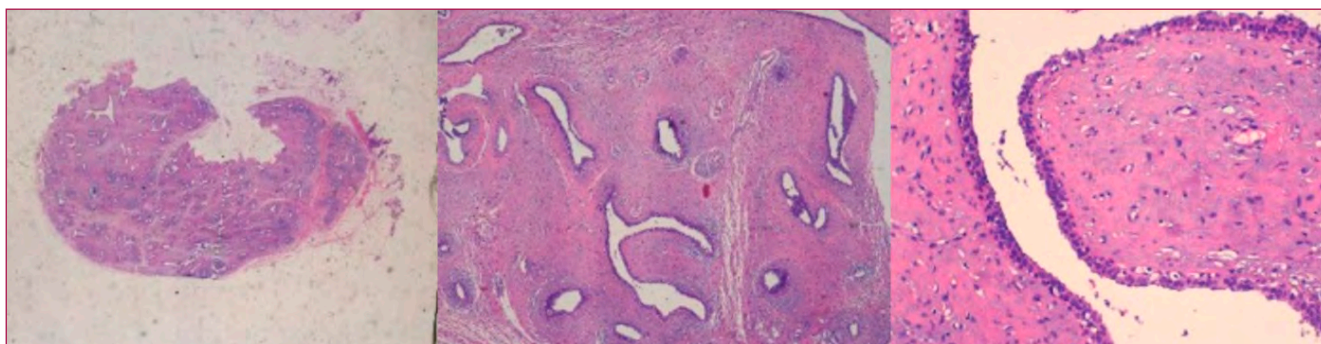
En el estudio histológico de la lesión se confirma la ausencia de parénquima ganglionar, observando parénquima mamario con una lesión nodular, bien delimitada, formada por un doble componente, un componente estromal hipocelular fibromixoide y un componente epitelial ductal revistiendo las grietas, sin evidencia de cambios proliferativos o displásicos destacables. El diagnóstico final fue de COMPATIBLE CON FIBROADENOMA, SIN CRITERIOS DE MALIGNIDAD (Fig. 2).

## Discusión

Finalmente, después de correlacionar los dos estudios, se concluye que nos encontramos ante una lesión benigna compatible con un fibroadenoma sobre un parénquima mamario ectópico localizado en la axila.



**Figura 1.** Aspecto citológico de la lesión.



**Figura 2.** Aspecto histológico de la lesión.

El tejido mamario ectópico es frecuente encontrarlo en la axila, aunque también se puede encontrar en la pared torácica y en la vulva. Este tejido mamario ectópico está sujeto a cambios similares a los que se observan en el parénquima mamario, desde cambios por lactancia, lesiones benignas como el fibroadenoma, e incluso lesiones malignas como un carcinoma ductal.

### Conclusión

Con este caso queremos remarcar la importancia de correlacionar todos los hallazgos que encontramos.

Es tan importante un buen diagnóstico, como «confirmar» que la muestra es representativa de la zona que los clínicos desean estudiar. En este caso, la falta de fondo linfoide fue la clave para poder dar un correcto diagnóstico. Si hubiéramos pensado que era un ganglio linfático tal y como nos decían los clínicos, el diagnóstico hubiera sido muy diferente, y tendríamos un falso positivo.

Es muy importante correlacionar todos los estudios y formar un equipo multidisciplinar para poder dar diagnósticos certeros. ■

### Bibliografía

1. Ortiz-Mendoza CM. Fibroadenoma de tejido mamario ectópico axilar: informe de tres casos y revisión de la bibliografía [Axillary ectopic breast tissue fibroadenoma: report of three cases and review of the literature]. *Ginecol Obstet Mex.* 2012 Feb;80(2):99-103. Spanish. PMID: 22519219.
2. Senatore G, Zanotti S, Cambrini P, Montroni I, Pellegrini A, Montanari E, Santini D, Taffurelli M. Fibroadenoma in mammella ectopica. Case report [Ectopic breast fibroadenoma. Case report]. *G Chir.* 2010 Mar;31(3):96-9. Italian. PMID: 20426920.
3. Kreipe HH, Christgen M. Ektopien des Mammagewebes [Ectopia of mammary tissue]. *Pathologe.* 2018 Sep;39(5):398-401. German. doi: 10.1007/s00292-018-0468-0. PMID: 30066024.
4. Velanovich V. Ectopic breast tissue, supernumerary breasts, and supernumerary nipples. *South Med J.* 1995 Sep;88(9):903-6. doi: 10.1097/00007611-199509000-00002. PMID: 7660204.



# Metàstasi doble a gangli limfàtic

**M. Hernández-Salleras; DJ. Mora; MV. Huerta; CA. Vázquez-Dongo.**

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

## Cas clínic

Dona de 85 anys amb antecedents de neoplàsia gàstrica, intervinguda fa dos anys que actualment presenta LOE a lòbul caudat de fetge, adenopatia al hili hepàtic i LOE pancreàtica de 5 mm. Es realitza EUS amb el mètode ROSE de l'adenopatia i posteriorment es realitzen PAAF de la lesió hepàtica i pancreàtica.

## Resultats

A les extensions intraoperatòries tenyides amb Diff-Quik®, es podia observar un fons hemàtic amb abundant cel·lularitat de petita mida disposada en grups discohesius amb escàs/nul citoplasma i nuclis que es trobaven emmotllats entre ells (Fig. 1A). El diagnòstic intraoperatori fou de metàstasi de neoplàsia neuroendocrina.

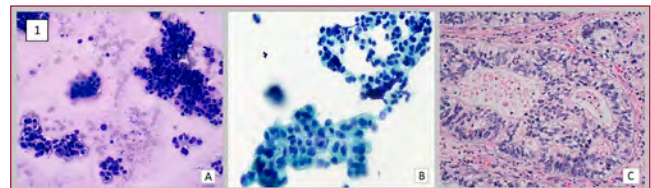
Posteriorment, es varen observar les mateixes cèl·lules al Papanicolau, on es podia veure una cromatina en sal i pebre i també s'observava la presència d'ocasionals grups d'una segona població de cèl·lules epitelials de citoplasmes vacuolats i nuclis excèntrics irregulars (Fig. 1B).

La segona població epitelial del bloc cel·lular es va comparar amb la present a la peça de la gastrectomia anterior i es va veure que eren superposables morfològicament (Fig. 1C).

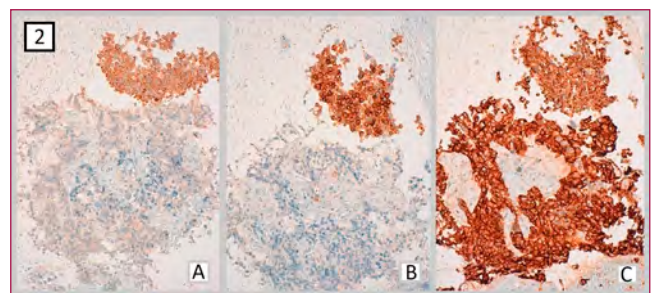
Es van punxionar les lesions a pàncrees i fetge on s'observava una única població de petita mida similar a la present a l'adenopatia hiliar.

Es va realitzar un panell immunohistoquímic de la punció ganglionar on la cel·lularitat predominant va mostrar positivitat per sinaptofisina, cromogranina, CD56 i CK AE1/AE3 i la segona població epitelial fou positiva per CKAE1/AE3, CDX2 i negativa per

marcadors neuroendocrins (Fig. 2). El recompte de Ki67 es va realitzar sobre el bloc hepàtic per la seva bona conservació i predomini de cel·lularitat neuroendocrina i el seu resultat va ser d'una positivitat del 65% (Fig. 3). Així, segons l'última classificació de neoplàsies neuroendocrines pancreàtiques correspondria a un PanNET Grau 3.



**Figura 1.** A) Doble població DQ 20x; B) Doble població PAP 40x; C) Peça gastrectomia 20x.



**Figura 2.** IHQ bloc gangli: A) Sinaptofisina B) CD56 C) CKAE1/AE3.

## Diagnòstic

Metàstasi ganglionar per tumor neuroendocrí i cel·lularitat epitelial atípica amb morfologia compatible amb metàstasi per adenocarcinoma gàstric.

## Discussió

L'adenocarcinoma gàstric és el cinquè càncer més comú i el tercer amb més mortalitat. El 90% dels casos són esporàdics mentre que un 10% es desenvolupen per causes hereditàries. L'helicobàcter pylori, el tabac, EBV

i la dieta són factors que afavoreixen la seva aparició. Aproximadament el 35% dels pacients presenta metàstasi al moment del diagnòstic.

Per altra banda, els tumors neuroendocrins de pàncrees (PanNET o tumor dels illots) són poc freqüents i representen un 1-2% de les neoplàsies pancreàtiques. Es divideixen en diversos graus segons el nombre de mitosis i percentatge de Ki67. Els PanNET Grau 1, presenten menys de 2 mitosis per 2 mm<sup>2</sup> i un Ki67 inferior al 3%; els PanNET Grau 2, de 2 a 20 mitosis per 2 mm<sup>2</sup> i un Ki67 del 3 al 20%; els PanNET grau 3, més de 20 mitosis per 2 mm<sup>2</sup> i un Ki67 superior al 20%. Si a aquest grau 3 li sumem marcada atípia citològica, es pot fer el diagnòstic de carcinoma neuroendocrí pancreàtic (PanNEC).

La gradació dels PanNET en PAAF és controvertida. La valoració adequada depèn del recompte mitòtic i del Ki67 en les àrees més actives del tumor (*hot spots*). Els estudis han mostrat una bona correlació entre la gradació realitzada als blocs cel·lulars i histològics, malgrat això, si un PanNET s'ha de ressecat, es recomana realitzar el recompte a la peça quirúrgica final. Fer el recompte al bloc cel·lular es justifica quan es desitja un tractament conservador.

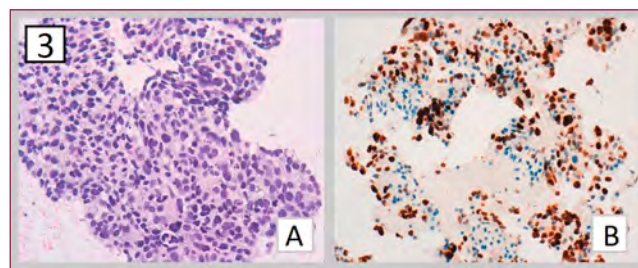


Figura 3. Bloc fetge: A) HE 20x B) Ki67.

## Conclusions

Aquest cas demostra la importància del coneixement de la història clínica del pacient i de les característiques morfològiques cel·lulars per poder donar una bona orientació diagnòstica, així com la raresa d'una doble metàstasi a un únic gangli de dues neoplàsies d'origens i estirp diferents. ■

## Bibliografia

1. Mody DR, Thrall MJ, Krishnamurthy S. Diagnostic Pathology: Cytopathology. 2a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division; 2018.
2. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, International Academy of Pathology. Digestive system tumours. 5a ed. Elder DE, editor. IARC; 2019.
3. Pitman M, Layfield LJ. The papanicolaou society of cytopathology system for reporting pancreaticobiliary cytology: Definitions, criteria and explanatory notes. Cham, Suïza: Springer International Publishing; 2015.
4. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4a ed. Lloyd RV, editor. IARC; 2017.
5. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Tumors of the Endocrine Pancreas. College of American Pathologist.

# Carcinoma mucoepidermoide de parótida

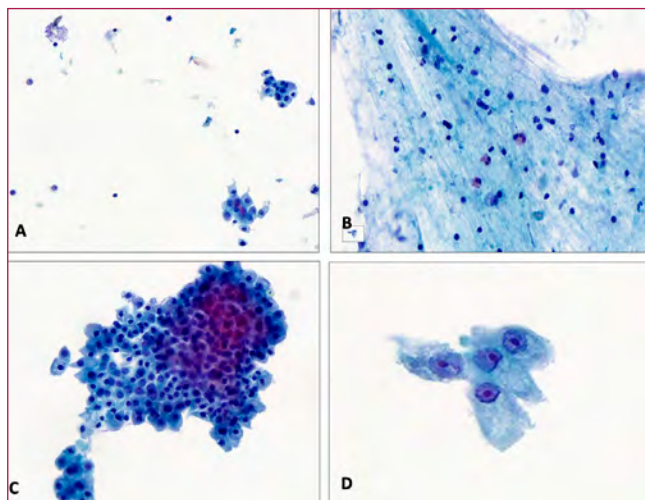
**B. Vaca; M. Cruz; R. Posada; R. Ballester; M. Carrasco; I. Koptseva.**  
Hospital Universitari General de Catalunya; S. Cugat del Vallés.

## Historia clínica

Mujer de 37 años, ex fumadora de 20 cigarrillos al día, sin otros antecedentes de interés. Presenta un nódulo sólido de 12 mm en glándula parótida derecha.

## Estudio citológico

La citología en base líquida muestra fondo inflamatorio constituido por linfocitos y escasos eosinófilos (Fig. 1A, Fig. 1B). Se identifican células epiteliales de aspecto oncocítico dispuestas en grupos o de forma aislada (Fig. 1C), presentan el citoplasma amplio, microvacuolado, núcleo con cromatina finamente granular de distribución uniforme, nucléolo prominente y en algunas se observa una ligera aclaración perinuclear (Fig. 1D).



**Figura 1.** Aspectos citológicos de la lesión.

Diagnóstico citológico: TUMOR DE GLÁNDULA SALIVAL CON ATIPIA CITOLÓGICA.

Se realiza parotidectomía parcial en la cual se identifica un nódulo bien delimitado de 8 mm.

## Estudio histopatológico

Se observa un tumor de configuración nodular constituido por quistes y nidos sólidos, con presencia de células escamosas, intermedias y mucinosas. Se identifica infiltración de glándula salival circundante. No se observa anaplasia, actividad mitótica significativa ni necrosis. En cuanto a otros hallazgos, se identifican focos de inflamación crónica con agregados linfoides y centros germinales en el parénquima peritumoral.

La tinción de Azul Alcian muestra positividad en las células mucinosas y en el material mucoso. El estudio inmunohistoquímico muestra positividad para P40 i CK5/6 en las células escamosas e intermedias (Fig. 2).

Diagnóstico histológico de glándula parótida derecha, exéresis:

- CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE, GRADO INTERMEDIO.

## Discusión

El CME es un tumor epitelial maligno ocasionalmente difícil de diagnosticar citológicamente. Está constituido por una proporción variable de células mucoproducentes, células intermedias, células escamosas con tendencias queratinizantes, células claras y ocasionalmente células oncocíticas. El 53%





**Figura 2.** Estudio histológico y técnicas histoquímicas e inmunohistoquímicas.

se da en glándulas salivales mayores, la mayor parte en parótida, el 21% en glándulas salivales menores y el resto en frecuencia decreciente en mucosa bucal, labios superior e inferior, región retromolar y lingual. Los diagnósticos diferenciales del carcinoma mucoepidermoide incluyen: tumores diferenciados/bajo grado (mucocele, sialoadenitis, metástasis de adenocarcinoma) y poco diferenciados/alto grado (carcinomas escamosos, carcinomas pobremente diferenciados).

En nuestro caso, la presencia de células de aspecto oncocítico e infiltrado linfoide en la citología, también planteaba el diagnóstico diferencial con un Tumor de Warthin. ■

#### Bibliografía

1. Hendrick, J.W. Mucoepidermoid cancer in the parotid gland in a one year old child. *Amer. J. Asurg.* 108, Pp 907; 1964
2. Bhaskar, S.N. and Bernier, J.L. Tumors of major and minor salivary glands. *Cancer* 15: 801; 1962
3. Leopold G., Koss MD FCRP, Stanislaw W., Wlodzimierz ASPİRATION BIOPSY. *Cytologic Interpretation and Histologic Bases* (1992).
4. <https://www.elsevier.es/es-revista-quintessence-9-articulo-carcinoma-mucoepidermoide-una-glandula-salival-X0214098511637894>

# Generalitats i citomorfologia dels tumors renals

**Alejandro Lozano Figueras<sup>1</sup>, María Rodríguez Santas<sup>2</sup>, Isabel Català Costa<sup>1</sup>.**

**1.Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital Universitari de Bellvitge.**

**2.Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital General de Granollers.**

## Introducció

El carcinoma de cèl·lules renals (CCR) és una neoplàsia insidiosa que representa aproximadament el 2% global dels diagnòstics i morts per càncer, i es preveu que la seva incidència augmenti a tot el món<sup>1</sup>. Els càncers de ronyó i de pelvis renal s'han convertit en patologies molt freqüents al món desenvolupat en les últimes dècades, duplicant la incidència als Estats Units des de 1975<sup>2</sup>.

La majoria dels CCR es localitzen al còrtex renal que està compost pels glomèruls, l'aparell tubular i els ductes col·lectors. Els càncers de pelvis renal són molt similars al càncer urotelial de bufeta en quant a la histologia i el seu comportament<sup>3</sup>.

La majoria dels casos de CCR són troballes accidentals en proves d'imatge, típicament en ressonàncies magnètiques (RM), tomografies computeritzades (TC) o ecografies. Només el 10% dels pacients presenten la «clàssica tríada» de símptomes: hematúria, dolor lateral i masses palpables. Altre simptomatologia freqüent inclou febre, pèrdua de pes i leucocitosi. Aproximadament el 20% dels pacients també pateixen d'una varietat de síndromes paraneoplàstics, incloent la hipercalcèmia, la policitèmia i la hipertensió arterial<sup>4</sup>.

Depenent de les característiques del pacient i l'extensió de la malaltia, la neoplàsia pot ser ressecada quirúrgicament o biopsiada mitjançant biòpsia percutània (BP) per poder classificar histològicament la lesió i determinar la teràpia sistèmica més apropiada<sup>5</sup>.

## Epidemiologia

El CCR es la setena neoplàsia més comú al món desenvolupat<sup>6</sup>. La seva incidència té el seu punt més alt entre els 60 i els 80 anys d'edat<sup>7</sup>.

Segons les dades de 2018 proporcionades per GLOBOCAN (Global Cancer Observatory), unes 480,000 persones són diagnosticades a l'any amb neoplàsies renals, constituint el 2,2% de tots els diagnòstics de càncer<sup>6</sup>. Dels quals, el 63,15% corresponen a homes, reflectint un risc relatiu de 1,7 pel sexe masculí en comparació amb el femení.

## Factors de risc

S'han identificat determinats factors de risc potencialment responsables de l'augment del número de nous diagnòstics de carcinomes de cèl·lules renals<sup>8</sup>, entre ells el tabaquisme<sup>9</sup>, la hipertensió<sup>10</sup>, l'edat<sup>11</sup>, el sexe masculí<sup>12</sup> i especialment amb respecte al subtipus histopatològic de cèl·lules clares, la obesitat<sup>13-17</sup>.

El càncer renal es presenta freqüentment de manera esporàdica, tot i que en alguns pacients pot formar part d'una síndrome hereditària.

En general, aquells pacients amb un familiar de primer grau diagnosticat de càncer renal bilateral o multifocal en un mateix ronyó abans dels 40 anys poden tenir un component hereditari. En aquests casos es recomana al pacient i al seus familiars sotmetre's a proves específiques amb la finalitat de diagnosticar precoçment la malaltia. Un resum de les síndromes hereditàries associades a la neoplàsia renal es mostra en Taula 1<sup>18</sup>, sent dues de les més conegudes:

- **Síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL).** La majoria dels tumors originats per aquesta síndrome són benignes. No obstant això, el 40% dels pacients que el tenen desenvolupen un carcinoma renal de cèl·lula clara (CRCC).
- **Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD).** Es una afecció genètica rara associada amb múltiples tumors de pell no cancerosos, quists pulmonars

i un major risc de desenvolupar tumors renals malignes com el carcinoma renal cromòfob (CRC), el CRCC, el carcinoma renal papil·lar (CRP) o neoplàsies benignes com l'oncocitoma.

**Diagnòstic**

Una exploració física adequada, anàliques tant de sang com de orina i la realització de tècniques d'imatge rentables (TAC/PET-TAC, ecografia abdominal i/o ressonància magnètica) són fonamentals per arribar a una aproximació diagnòstica, que es confirmarà finalment amb l'estudi citològic mitjançant punció aspiració amb agulla fina (PAAF) i histològic amb BP.

Syndrome / Inheritance pattern	Gene / Locus / Type / Protein	Type of renal Tumor
Von Hippel-Lindau / AD	VHL / 3p25 / Tumor suppressor / (pVHL)	ccRCC
Birth-Hogg-Dubé / AD	FLCN / 17p12q11.2 / Tumor suppressor / (folliculin)	Oncocytic / chRCC / pRCC
Hereditary Leiomyomatosis / renal cell cancer / AD	FH / 1q42.1 / Tumor suppressor / (fumarate hydratasa)	pRCC (HLRCC)
Hereditary papillary renal cancer / AD	MET / 7q31.1q21 / Proto-oncogene / c-MET	pRCC
Familial paraganglioma syndrome / AD	SDHA,B,C,D / 5p15,11q13.1, 1p36, 1q21, 11q23 / Tumor suppressor	ccRCC, chRCC, pRCC, oncocytoma
Familial papillary thyroid and renal cancer syndrome / AD	fPTC / PRN / 1q21 / - / -	pRCC
Familial oncocytoma / AD	Partial loss of chromosome 1, FLCN / t(9:11) 11q13, p23:q23 t(8:9), (q24.1;q34.3), reciprocal translocation / -	Oncocytoma
Tuberous sclerosis complex / AD	TSC1,TSC2 / 9q34, 16p13.3 / Tumor suppressor / (mTOR pathway, hamartin, tuberin)	Angyomiolipomas, ccRCC
Hereditary nonpolyposis colon cancer (Lynch Syndrome) / AD	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 / 2p22, 3p22, 2q31, 2p16 / mismatch repair / -	ccRCC
Autosomal recessive renal cancer / AR	- / - / - / -	Non-specified, ccRCC
PTEN hamartoma tumor syndrome (Cowden disease)	- / - / - / - PTEN / - / tumor suppressor / phosphatase	ccRCC
BAP1(BRCA-associated Protein 1) Mutations and familial kidney cancer / -	BAP1 / 3p21.1 / tumor suppressor / deubiquitinase	ccRCC
Familial nonsyndromic clear cell RCC / AD	- / - / - / -	ccRCC

**Taula 1.** Síndromes hereditaris associats amb neoplàsies renals. Abreviatures: AD: autosomal dominant; AR: autosomal recessive; BAP1-BRAC1 associated protein 1 (ubiquitin-carboxy-terminal hydrolase); ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; HLRCC: hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma; chRCC: cromofobe renal cell carcinoma; FH: fumarate hydratasa; FLCN: folliculin; fPTC/PRN: familiar papillary thyroid and papillary renal neoplasia; MET: MET gene; MLH1: human MutL homolog 1; MSH: MutS protein homolog; PMS2: postmeiotic segregation increased 2; pRCC: papillary renal cell carcinoma; PTEN: phosphatase and tensin homolog; pVHL: Von Hippel-Lindau protein; SDHA, B, C, D: succinate dehydrogenase subunit A,B,C,D; TSC: tuberous sclerosis complex; VHL: Von Hippel-Lindau.



**Classificació histològica (WHO 2016)**

L'última actualització de la classificació dels tumors renals correspon a la publicada al 2016 (veure Taula 2)<sup>19</sup>. Aquesta, fa referència als diferents subtipus de tumors renals classificats en base a les principals característiques citoplasmàtiques (ex. de cèl·lula clara o cromòfob), característiques arquitecturals (ex. papil·lars), localització anatòmica del tumor (ex.

dels ductes col·lectors i carcinomes de la medulla renal), en correlació amb un context de malaltia renal específica (ex. malaltia quística associada adquirida a CCR) així com per les alteracions moleculars patognomòniques per als subtipus de CCR (carcinomes amb translocacions de la família dels MiT, per exemple) i per predisposicions familiars a síndromes (ex. leiomiomatosi hereditària, entre altres).

<b>Renal cell tumours</b>		<b>Mesenchymal tumours occurring mainly in adults</b>	
Clear cell renal cell carcinoma	8310/3	Leiomyosarcoma	8890/3
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential	8316/1*	Angiosarcoma	9120/3
Papillary renal cell carcinoma	8260/3	Rhabdomyosarcoma	8900/3
Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma-associated renal cell carcinoma	8311/3*	Osteosarcoma	9180/3
Chromophobe renal cell carcinoma	8317/3	Synovial sarcoma	9040/3
Collecting duct carcinoma	8319/3	Ewing sarcoma	9364/3
Renal medullary carcinoma	8510/3*	Angiomyolipoma	8860/0
MiT family translocation renal cell carcinomas	8311/3*	Epithelioid angiomyolipoma	8860/1*
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma	8311/3	Leiomyoma	8890/0
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma	8480/3*	Haemangioma	9120/0
Tubulocystic renal cell carcinoma	8316/3*	Lymphangioma	9170/0
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma	8316/3	Haemangioblastoma	9161/1
Clear cell papillary renal cell carcinoma	8323/1	Juxtaglomerular cell tumour	8361/0
Renal cell carcinoma, unclassified	8312/3	Renomedullary interstitial cell tumour	8966/0
Papillary adenoma	8260/0	Schwannoma	9560/0
Oncocytoma	8290/0	Solitary fibrous tumour	8815/1
<b>Metanephric tumours</b>		<b>Mixed epithelial and stromal tumour family</b>	
Metanephric adenoma	8325/0	Cystic nephroma	8959/0
Metanephric adenofibroma	9013/0	Mixed epithelial and stromal tumour	8959/0
Metanephric stromal tumour	8935/1	<b>Neuroendocrine tumours</b>	
<b>Nephroblastic and cystic tumours occurring mainly in children</b>		Well-differentiated neuroendocrine tumour	8240/3
Nephrogenic rests		Large cell neuroendocrine carcinoma	8013/3
Nephroblastoma	8960/3	Small cell neuroendocrine carcinoma	8041/3
Cystic partially differentiated nephroblastoma	8959/1	Phaeochromocytoma	8700/0
Paediatric cystic nephroma	8959/0	<b>Miscellaneous tumours</b>	
<b>Mesenchymal tumours</b>		Renal haematopoietic neoplasms	
<b>Mesenchymal tumours occurring mainly in children</b>		Germ cell tumours	
Clear cell sarcoma	8964/3	<b>Metastatic tumours</b>	
Rhabdoid tumour	8963/3	The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [917A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour, /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification [756A], taking into account changes in our understanding of these lesions.	
Congenital mesoblastic nephroma	8960/1	*New code approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.	
Ossifying renal tumour of infancy	8967/0		

Taula 2. Classificació de la OMS dels tumors renals

Els CCR representen el 80-85% de tots els tumor malignes renals i típicament s'originen a l'escorça renal. Les variant histològiques més freqüents són:

- El carcinoma renal de cèl·lules clares (CRCC) és la entitat més freqüent en pacients adults (85% de totes les neoplàsies malignes al ronyó), s'origina als túbuls proximals i normalment es presenta com a nòdul únic tot i que pot ser multifocal o bilateral. Els graus histològics van del 1-4.
- El carcinoma renal de cèl·lules clares amb patró papil·lar (CRCCP) és una entitat diferent al CRCC. Sent el quart CCR en freqüència (2-4%).
- El carcinoma renal papil·lar (CRP) constitueix el 10-15% de tots els CCR i es caracteritza per la seva arquitectura papil·liforme i per les seves especificitats citològiques, existeixen dues variants, el Tipus 1 i el Tipus 2.
- El carcinoma renal cromòfob (CRC) representa aproximadament el 5% de les neoplàsies malignes de tots els CCR.
- També existeixen altres subtipus de CCR més infreqüents com el carcinoma dels ductes col·lectors (1%) o el carcinoma medul·lar (1%). Malauradament, un 3% dels tumors renals no es poden classificar en cap categoria.

Tots els subtipus de CCR poden tenir variants sarcomatoses que reben aquest nom per la seva morfologia fusocel·lular que recorda als sarcomes i que es tradueix en un comportament més agressiu de la lesió.

Per altra banda, fora del grup dels CCR cal mencionar el carcinoma de cèl·lules transicionals també anomenat

carcinoma urotelial que s'origina a la pelvis renal i constitueix el 5-10% de tots els tumors renals, encara que és molt més freqüent a les vies urinàries (urèters, bufeta i uretra).

Altres entitats, malgrat la seva escassa incidència, s'han de tenir en consideració. Com per exemple el Tumor de Wilms (nefroblastoma) que és una patologia que es dona en pacients pediàtrics, el sarcoma renal (1%) que s'origina al teixit connectiu o el limfoma primari renal.

Dintre de l'espectre de neoplàsies benignes, l'entitat més comú que ens trobem és l'oncocitoma, que representa el 3-7% de tots els TR. La limitació que ens trobem a l'hora de diagnosticar aquesta patologia per PAAF o BP es que alguns dels subtipus de tumors ja esmenats van acompanyats de components oncocítics o tenen característiques citomorfològiques oncocítiques.

També cal recordar l'angiomiolipoma que es una neoplàsia mesenquimal benigne que s'ha d'extreure en el cas que tinguin una mida superior a 4cm, la qual es de fàcil diagnòstic mitjançant tècniques d'imatge com la TC.

**Estadificació del càncer**

L'estadiatge o estadificació es refereix a l'estudi de les dimensions (volum i ubicació) i de l'extensió del tumor (local o disseminat). Aquesta classificació és útil per avaluar la gravetat del càncer i les possibles complicacions, dissenyar el millor pla de tractament i pronòstic. Per realitzar aquesta valoració s'utilitza el denominat sistema TNM (Taula 3)<sup>20</sup>.

AJCC TNM 7th edition staging system for RCC		
Primary tumor (T)	T0: No evidence of a primary tumor	
	T1: Tumor ≤ 7 cm limited to kidney	T1a: Tumor ≤ 4 cm limited to kidney
		T1b: Tumor > 4 cm to 7 cm limited to kidney
	T2: Tumor > 7 cm limited to kidney	T2a: Tumor > 7 cm to 10 cm limited to kidney
		T2b: Tumor > 10 cm limited to kidney
T3: Tumor extends into major veins or has spread into the perinephric tissues, but not beyond Gerota's fascia	T3a: Tumor extends into the renal vein or the perinephric tissues, but not beyond Gerota's fascia	
	T3b: Tumor extends into vena cava below diaphragm	
	T3c: Tumor extends into vena cava above diaphragm or invades the wall of the vena cava.	
Regional lymph nodes (N)	N0: Negative for regional lymph node involvement	
	N1: Positive for regional lymph node involvement	
Distant metastasis (M)	M0: Negative for distant metastasis	
	M1: Positive for distant metastasis	

Stages I to IV	5 year survival rate	TNM categories
Stage I	96 %	T1 N0 M0
Stage II	82 %	T2 N0 M0
Stage III	64 %	T1-T2 N1 M0
		T3 N0-N1 M0
Stage IV	23 %	T4 N0-N1 M0
		T1-T4 N0-N1 M1

Taula 3. Sistema TNM per l'estadiatge dels carcinomes de cèl·lules renals. Abreviatures: AJCC: American Joint Committee on Cancer; RCC: renal cell carcinoma.

## ARTICLE ESPECIAL: GENERALITATS I CITOMORFOLOGIA DELS TUMORS RENALS

### Característiques citomorfològiques

La citomorfologia dels tumors renals es molt variable i complexa, cal destacar que la major dificultat a l'hora de tipificar les diferents neoplàsies es troba entre les que tenen citoplasmes granulars, donat que totes les entitats poden presentar aquesta característica. A la Taula 4 es defineixen les troballes cel·lulars més representatives dels tumors renals més freqüents<sup>21-23</sup> i s'il·lustren algunes de les neoplàsies a les Figures 1-10.

	CRCC	CRCCP	CRC	CRP	NO	CU
<b>DISPOSICIÓ CEL·LULAR</b>						
Morfisme cel·lular	+	+++	-	++	+++	-
Aillades	+++	++	++	+	+++	+++
Plaques	++	+	+++	++	++	+
Grups tridimensionals	+/-	++	+	+++	+	++
Papil·les	-	+++	-	+++	-	++
Túbuls	-	+	-	+	-	+
<b>CARACT. NUCLEARS</b>						
Mida nucli	Mitjana/Gran	Petit	Gran	Petit	Petit	Gran
Localització	Central Excèntric	Polaritzat	Excèntric	Polaritzat	Excèntric	Central Excèntric
Aillats	+++	+	-	++	+++	-
Anisocariosi	++	+	+++	+	+	+++
Nuclèol	+++	+	+/-	++	+++	++
Cromatina	Granul. fina groll.	Granular fina	Grollera	Granul. fina groll.	Fina	Grollera
Hiper Cromasia	S/D	S/D	++	S/D	S/D	+++
Binucleacions	+	+	+++	+	++	+++
Inclusions	+	+/-	+	++	-	-
Fenadures	-	+/-	-	++	-	-
<b>CARACT. CITOPLASMES</b>						
Mida	Gran/Intermitja	Intermitja	Gran/Intermitja	Petita/Intermitja	Gran/Intermitja	Pleomorfisme
Forma	Ampli poligonal	Columnar	Poligonal ampli	Columnar/Cúbic	Poligonal/Rodó	Poligonal/Rodó
Rati N/C augmentat	-	-	+	+	-	++
Aclariments	+++	+++	Perinuclears	+	-	-
Vacuoles/Microvacuoles	+++	++	-	+/-	-	++
Granulars	++	++	+++	+++	+++	-
Pigment intracitoplasmàtic	-	+	-	+++ (Tipus 2)	-	-
<b>FONS</b>						
Vasos capil·lars	+++	+/-	-	+	+	-
Inflamació	+	+	+	+	+	++
Macròfags	+	++	+	+++	+	S/D
Quístic	+	++	+	+++	++	-

**Taula 4.** Característiques citomorfològiques dels tumors renals.

+: poc freqüent; ++: freqüent; +++: molt freqüent; +/-: Rar; -: infreqüent; S/D: sense dades.

Abreviatures: CRCC: carcinoma renal de cèl·lules clares; CRCCP: carcinoma renal de cèl·lules clares papil·lar; CRC: carcinoma renal cromòfob; CRP: carcinoma renal papil·lar; NO: neoplàsia oncocítica; CU: carcinoma urotelial; N/C: nucli/citoplasma.



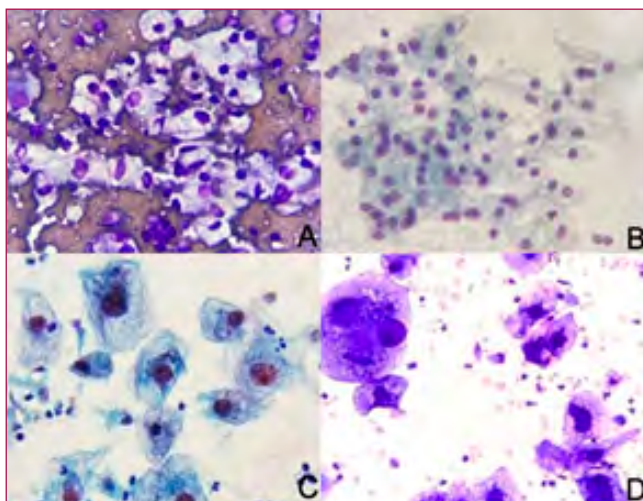


Figura 1. CRCC. A,D: Diff-Quik®; B,C: Papanicolaou (10x-40x).

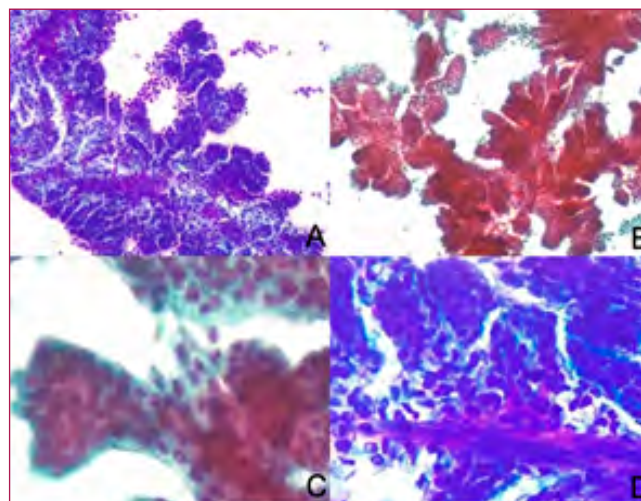


Figura 2. CRPA. A,D: Diff-Quik® B,C: Papanicolaou (10x-40x).

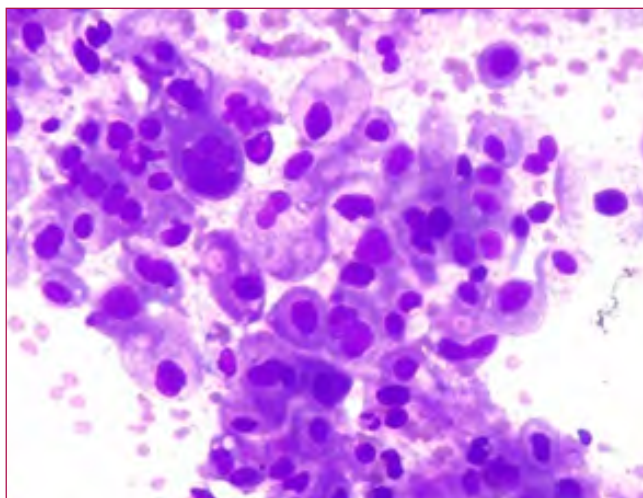


Figura 3. CRC, Diff-Quik® (40x).

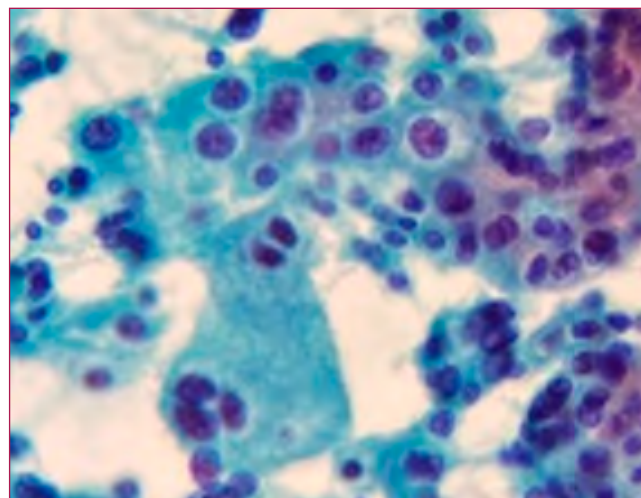


Figura 4. CRC, Papanicolaou (40x).

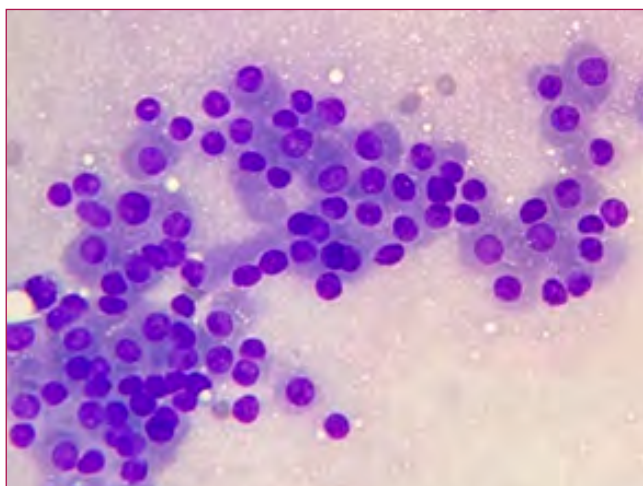


Figura 5. Oncocitoma, Diff-Quik® (40x).

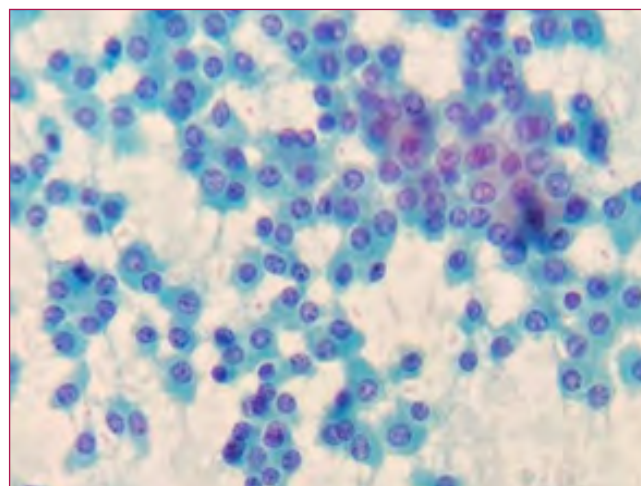


Figura 6. Oncocitoma, Papanicolaou (40x).



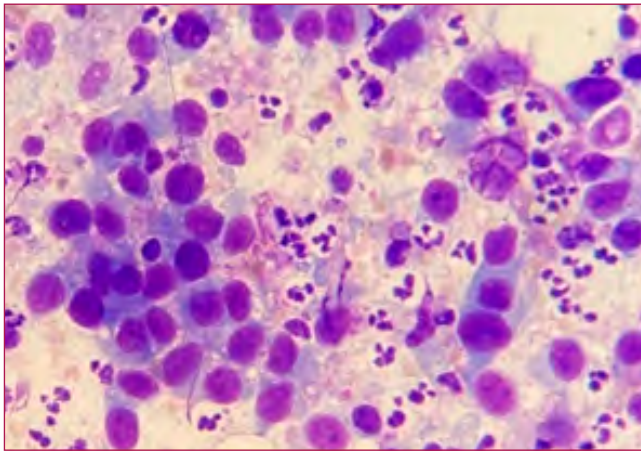


Figura 7. CU, Diff-Quik® (40x).

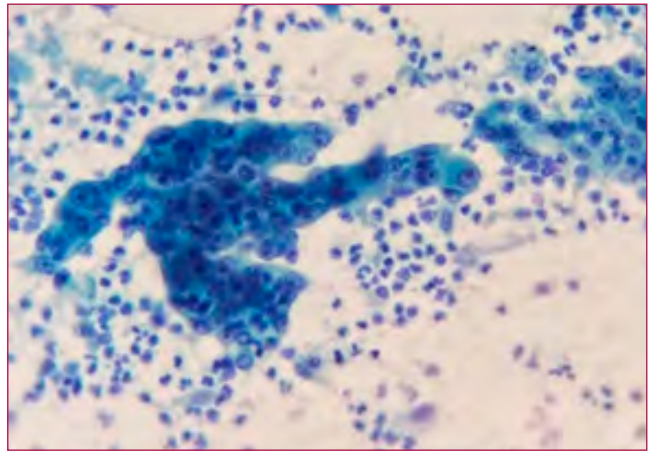


Figura 8. CU, Papanicolaou (40x).

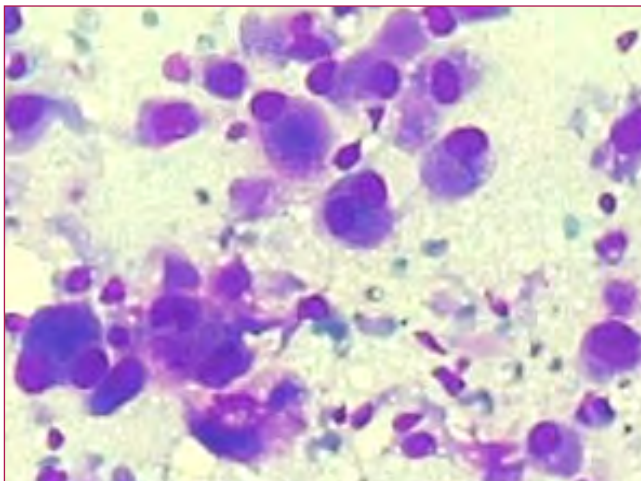


Figura 9. CCR Alt Grau, Diff-Quik® (40x).

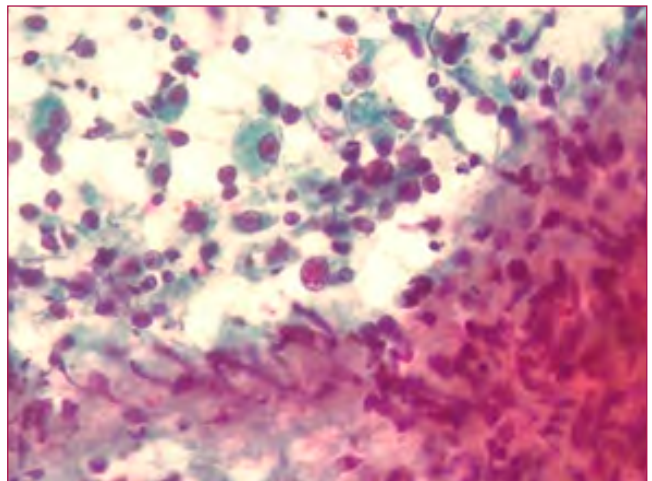


Figura 10. CCR Alt Grau, Papanicolaou (40x).

### Immunohistoquímica dels tumors renals

Sovint, la morfologia dels CCR és molt similar, per tant, realitzar estudis complementaris com la immunohistoquímica és fonamental per poder establir un diagnòstic definitiu. Les tècniques més útils són les que figuren a la Taula 5.<sup>25</sup>

DDx of Renal Tumors with Clear, Papillary or Eosinophilic Cells											
	Histologic DDx			IHC <sup>a</sup>							
	Clear cell Tumors	Papillary Tumors	Pink cell tumors <sup>b</sup>	PAX8	CAIX <sup>3</sup>	CK7	AMACR	c-kit	Cathepsin-K	Melanocytic markers (HMB45, Melan-A)	Other
ccRCC	√	√	√	+	+	-	-	-	-	-	
pRCC	√	√	√	+	-	+/-	+	-	-	-	
ChrRCC	√	√	√	+	-	+	-	+	-	-	HCl <sup>+</sup> , vimentin <sup>-</sup>
Oncocytoma			√	+	-	-/F+	-	+	-	-	vimentin <sup>-</sup>
ccpRCC	√	√		+	+	+	-	-	-	-	
t-RCC	√	√	√	+	-/F+	-	+/-	-/+	+/-	+/-	TFE3 <sup>+</sup> or TFEB <sup>+</sup>
HLRCC			√	+	-	-	-	-	-	-	FH loss, 2SC <sup>+</sup>
SDH-def. RCC			√	+	-	-	-	-	-	-	SDHB loss
ACD RCC			√	+	-	-	+	-	-	-	
AML	√		√	-	-	-	-	-	+	+	SMA <sup>+</sup> , calponin <sup>+</sup>

1. CAIX can be focally positive in any tumor adjacent to necrosis.  
 2. TFE3 and TFEB can be detected by IHC, but confirmation by cytogenetic or molecular assays is usually needed.  
 # See tables above for details on individual markers and entities.  
 \* Low-grade oncocytic neoplasms (in DDx with oncocytoma) include oncocytoma, oncocytic pRCC, chrRCC, and oncocytic AML. Other than oncocytoma, other pink cell tumors are in the DDx of higher-grade eosinophilic tumors. DDx of "renal" pink cell tumors also includes urothelial carcinoma and adrenocortical neoplasms (see below).  
 Abbreviations: 2SC S-(2-succinyl)ysteine, *ACD RCC* acquired cystic kidney disease-associated RCC, *AML* angiomyolipoma, *ccRCC* clear cell renal cell carcinoma, *ccpRCC* clear cell papillary RCC, *ChrRCC* chromophobe RCC, *FH* fumarate hydratase, *HCl* Hale colloidal iron, *HLRCC* hereditary leiomyomatosis and RCC-associated RCC, *pRCC* papillary RCC, *SDH-def*, *RCC* succinate dehydrogenase-deficient RCC, *t-RCC* Mit family translocation RCCs.  
 References: [24–28]

DDx of Cytologically Bland Renal Tumors with Tubulo-Papillary Architecture					
	CK7	AMACR	WT1	CD57	IHC for BRAF V600E (VE1 antibody)
pRCC (type 1, solid variant)	+ diffuse	-	-	-	-
Metanephric adenoma	- or isolated cells	-	+	-	+ (reflecting mutation)
Wilms tumor (epithelial-predominant with tubular architecture)	- or isolated cells	-	+	-	-

This DDx also includes mucinous tubular and spindle cell carcinoma. Same IHC profile as pRCC.  
 Reference: [29]

DDx of Distal Nephron-Like Carcinomas (high-grade solid/tubular/papillary tumors with desmoplasia and inflammation)				
	PAX8	GATA3, p63/p40	CK903 (34βE12)	Other
Collecting duct carcinoma	+	-	+/-	
Medullary carcinoma	+	-	-	OCT4+, INI1 (SMARCB1) loss
High-grade papillary RCC (Type 2)	+	-	+/-	AMACR+
Urothelial carcinoma	-/+*	-	+	Uroplakin II and III+ (II is more sensitive)

\* Beware, ~20% of upper tract urothelial carcinomas are PAX8-positive!  
 References: [24, 29]

Taula 5. Tècniques d'immunohistoquímica més rellevants per diferenciar els tumors renals.

**Biologia molecular**

Està descrit a la bibliografia que els canvis genètics moleculars dels CCR i d'altres TR són molt heterogenis (Taula 6-7); tanmateix, el preu de les determinacions moleculars i la manca de resposta completa a les teràpies dirigides fan que l'anàlisi molecular-genètic no sigui utilitzat, actualment, de forma sistemàtica als serveis d'anatomia patològica. En la actualitat la majoria dels tumors renals poden ser fàcilment diagnosticats mitjançant la morfologia histològica i amb l'ajuda de les tècniques d'immunohistoquímica. No obstant, en determinats casos, l'anàlisi molecular pot ser útil per ajudar a establir un diagnòstic de precisió.<sup>30-32</sup>



Tumor Type	Mutation	Method
ccRCC	VHL	Sequencing (NGS/classical)/ methylation specific PCR (polymarese chain reaction)
MCRCLMP	VHL	NR
pRCC type 1 hereditary syndrome	MET	Sequencing (NGS/classical)
pRCC type 1 conventional type	Gain of 7,17	aCGH/FISH
pRCC type 2	NS	Sequencing (NGS/classical)
opRCC	KRAS	Sequencing (NGS/classical)/ fragment analysis
FH-deficient RCC	FH mutation / LOH analysis	Sequencing (NGS/classical)
chRCC	NS	
"Hybrid" on/ch tumors	FLCN**	Sequencing (NGS/classical)
Oncocytoma	NS	
ccpRCC	VHL	Sequencing (NGS/classical)
MiTRCC	TFE3, TFEB	FISH/NGS
MTSCC	CNV pattern analysis	aCGH
TC-RCC	CNV pattern analysis	aCGH
ACD-associated RCC	NS	
RMC	SMARCB1	Sequencing (NGS/classical)
CDC	NS	
SDH-deficient RCC	SDHB	Sequencing (NGS/classical)/IHC

**Taula 6.** Mutacions dels tumors renals, tècniques de IHQ i biologia molecular. Abreviatures: ccRCC: clear cell renal cell carcinoma; MCRCLMP: multilocular cystic renal cell neoplasm of low malignant potential; pRCC: papillary RCC; oncocytic papillary RCC; FH: fumarate hydratase; chRCC: chromophobe RCC; "Hybrid" on/ch tumors: oncocytic/chromophobe tumors; \*\*Diagnosis of Birt-Hogg-Dubé syndrome; ccpRCC: clear cell papillary RCC; MiTRCC: microphtalmia RCC; MTSCC: mucinous tubular and spindle cell carcinoma; TC-RCC: tubulocystic RCC; ACD-associated RCC: acquired cystic kidney disease- associated RCC; RMC: renal medulary carcinoma; CDC: collecting duct carcinoma; SDH-deficient RCC: succinate dehydrogenase-deficient RCC; VHL: von Hippel-Lindau; CNV: copy number variation; NS: not specific; NR: not recomended; NGS: next generation sequencing; FISH: fluorescence in situ hybridization; aCGH: array comparative genome hybridization; IHC: immunohistochemistry.

	Mutation	Frequency (primary and metastatic samples)	Role of mutations	Pronostic implication, if any	Predictive implication to treatment, if any
Clear Cell RCC	VHL	23 - 52,3 %	Regulation of hypoxia inducible factor (HIF) protein	Early oncogenic driving event	Potential role for HIF antagonism, hyper methylation tied to TKI resistance
	PBRM1	32,9 - 40 %	Encodes for BAF180, component of the SWI/SNF chromatin remodeling complex	Improved	Contrasting studies on role in response to TKIs, clinical benefit in immunotherapy patients
	BAP1	10 - 15 %	Interacts with HCF-1, serves as scaffolding for chromatin remodeling complex	Adverse	Associated with worse PFS in everolimus arm in RECORD 3 trial
	SETD2	11,5 %	Tumor suppressor linked to DNA methylation	Adverse (variant)	
	PIK3CA	2 - 5 %	Activation of mTOR pathway		mTOR inhibitors and role in resistance
	TSC1/2		Suppressor of mTOR pathway		Role in predicting response to mTOR inhibitors, prolonged response to temsirolimus
Papillary RCC	MET	17-33 % (type 1) 7 % (type 2)	Encode ligand bonding domain of hepatocyte growth factor	Adverse (type 2)	MET inhibition
	CDKN2A/B	13 % (type 1) 18 % (type 2)	Cyclin dependent kinase that promotes cell cycle proliferation		CDK4/6 inhibition
	TERT	30 % (type 1) 18 % (type 2)	Telomerase reverse transcriptase		
	FH		Converts fumarate to malate in the Kreb's cycle, mutated in HLRCC		Activity of erlotinib and bevacizumab
Sarcomatoid RCC	TP53	42,3 %	Tumor suppressor encoding p53		Decreased therapeutic response to antiangiogenic and PI3K pathway agents
	NF2	19,2 %	Tumor suppressor for merlin protein involved in cell growth, shape and adhesion		

Taula 7. Mutacions dels CCR més freqüents. Abreviatures: TKI: tirosin kinase inhibitors; PFS: progression-free survival.

## Conclusions

Com s'ha esmentat prèviament, durant les últimes dècades, s'ha evidenciat un augment considerable de la incidència dels tumors renals. Aproximadament el 80% dels CCR es detecten (de manera accidental) en proves de imatge rutinàries<sup>26</sup>. Gràcies als avenços tecnològics, aquestes tècniques tenen cada vegada més sensibilitat i ens permeten identificar nòduls menors de 4cm anomenats «Small Renal Masses (SRM)». La tipificació d'aquests tumors mitjançant el diagnòstic radiològic es controvertida pel que aquest tipus de lesions requereixen una confirmació histològica en l'actualitat.

La tipificació prequirúrgica de tumors renals (TR) permet detectar pacients tributaris de maneig conservador, evitant cirurgies innecessàries o limitant-ne l'agressivitat. És especialment necessari en casos de sospita de neoplàsies hematològiques, metastàtiques o inflamatòries, entre d'altres. Encara que es plantegen dubtes com per exemple, es poden diagnosticar els oncocitomes només amb una BP? o pel contrari caldria tenir la peça sencera? Molts TR poden tenir components oncocítics acompanyants al carcinoma renal, pel que existeix certa reticència al fet de diagnosticar aquest tumor sense tenir la tumorectomia sencera. Tot i que

en alguns casos com en pacients amb un sol ronyó o múltiples tumors bilaterals, la pràctica de PAAF o BP podria facilitar el diagnòstic sense precisar d'ablació o resecció de l'òrgan.

La biòpsia percutània renal (BP) es tradicionalment la tècnica més utilitzada pel diagnòstic anatomopatològic d'aquestes lesions, tot i que la PAAF va guanyant adeptes amb la nova publicació de treballs que donen crèdit a la tècnica. Segons la literatura, la sensibilitat de la BP i de la PAAF per detectar CCR es del 93,5% i del 90,6% respectivament amb una especificitat del 100% en ambdues tècniques.<sup>27</sup>

A més, permet predir el grau en un 76% en la BP i un 28% de les PAAF i identificar el subtipus histològic del tumor en més d'un 91% i un 87% respectivament. Les mostres obtingudes per PAAF revelen una sensibilitat en detectar patologia maligne del 100% i un 75% en patologia benigne.<sup>27</sup> No obstant això, la falta d'experiència en la realització de la tècnica pot ocasionar mostres insatisfactòries (fins a un 11%), tanmateix, la manca de citopatòlegs o la inexperiència per part dels histopatòlegs també pot fer variar aquestes estadístiques. ■

## Bibliografia

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review 1975-2016. *Natl. Cancer Institute*. 2019.
3. Lote CJ. Principles of renal physiology. Springer, New York, NY. 2013.
4. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):581-592; vi.
5. De Maeseneer DJ, Delafontaine B, Rottey S. Checkpoint inhibition: new treatment options in urologic cancer. *Acta Clin Belg*. 2017;72(1):24-28.
6. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France:International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed March 2, 2020.
7. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971 Nov;28(5):1165-77 [PubMed:5125665]
8. M. Sun, R. Thuret, F. Abdollah, G. Lughezzani, J. Schmitges, Z. Tian, et al., Age adjusted incidence, mortality, and survival rates of stage-specific renal cell carcinoma in North America: a trend analysis, *Eur. Urol*. 59 (2011) 135-141, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.10.029>.
9. M. Tsivian, D.M. Moreira, J.R. Caso, V. Mouraviev, T.J. Polascik, Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma, *J. Clin. Oncol*. 29 (2011) 2027-2031, <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.30.9484>.
10. J.S. Colt, K. Schwartz, B.I. Graubard, F. Davis, J. Ruterbusch, R. DiGaetano, et al., Hypertension and risk of renal cell carcinoma among white and black Americans, *Epidemiology* 22 (2011) 797-804, <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182300720>.
11. M.N. Hew, R. Zonneveld, Intan P.E.D. Kümmerlin, D. Opondo, J.M.C.H. de la Rosette Jean, M.P. Laguna, Age and gender related differences in renal cell carcinoma in a European cohort, *J. Urol*. 188 (2012) 33-38, <https://doi.org/10.1016/j.juro.2012.02.2573>.
12. M. Aron, M.M. Nguyen, R.J. Stein, I.S. Gill, Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database, *Eur. Urol*. 54 (2008) 133-140, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2007.12.001>.
13. M.P. Purdue, L.E. Moore, M.J. Merino, P. Boffetta, J.S. Colt, K.L. Schwartz, et al., An investigation of risk factors for renal cell carcinoma by histologic subtype in two case-control studies, *Int. J. Cancer* 132 (2013) 2640-2647, <https://doi.org/10.1002/ijc.27934>.
14. J.L. Beebe-Dimmer, J.S. Colt, J.J. Ruterbusch, G.R. Keele, M.P. Purdue, S. Wacholder, et al., Body mass index and renal cell cancer, *Epidemiology* 23 (2012) 821-828, <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31826b7fe9>.
15. A.G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R.F. Heller, M. Zwahlen, Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies, *Lancet* 371 (2008) 569-578, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X).
16. A. Sanchez, H. Furberg, F. Kuo, L. Vuong, Y. Ged, S. Patil, et al., Transcriptomic signatures related to the obesity paradox in patients with clear cell renal cell carcinoma: a cohort study, *Lancet Oncol*. 21 (2020) 283-293, [https://doi.org/10.1016/S1473-2045\(19\)30797-1](https://doi.org/10.1016/S1473-2045(19)30797-1).
17. C.L. Callahan, J.N. Hofmann, D.A. Corley, W.K. Zhao, B. Shuch, W.-H. Chow, M.P. Purdue, Obesity and renal cell carcinoma risk by histologic subtype: a nested case-control study and meta-analysis, *Cancer Epidemiol*. 56 (2018) 31-37, <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.07.002>.
18. N. Petejova, A. Martinek. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2016 Jun; 160(2):183-194. <http://dx.doi.org/10.5507/bp.2015.050>
19. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26996659
20. U. Swami, R.H. Nussenzweig, B. Haaland, N. Agarwal. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med* 2019;7(Suppl 1):S18. doi: 10.21037/atm.2019.01.50
21. Xiaoqi Lin. Cancer Cytopathology/volumen 125, Issue 1/p.48-54. Cytomorphology of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma. September 2016, <https://doi.org/10.1002/cncy.21779> Cytomorphology of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma Xiaoqi Lin, MD, PhD
22. D. Witte, L. D. Truong, I. Ramzy. Transitional Cell Carcinoma of the Renal Pelvis The Diagnostic Role of Pelvic Washings. *Am J Clin Pathol*. 2002 Mar;117(3):444-50. doi: 10.1309/HCOU-8MEL-9GGV-G9EW. PMID: 11888084.
23. B. Griffin, X. Lin. Cytomorphologic Analysis of Clear Cell Papillary Renal Cell Carcinoma: Distinguishing Diagnostic Features. *Cancer Cytopathology*. 2020. DOI: 10.1002/cncy.22355, wileyonlinelibrary.com
24. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):106-119. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.028. Epub 2016 Mar 17. PMID: 26996659
25. N. Rekhman, M. K. Baine, J. A. Bishop. Quick Reference Handbook for Surgical Pathologists. 2019. Springer. ISBN 978-3-319-97507-8.
26. R. Iglesias, R. Nobre, E. Artifon. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of kidney lesions: a review. *World J Gastrointest Endosc* 2015 March 16; 7(3): 253-257. DOI: 10.4253/wjge.v7.i3.253
27. J. Schmidbauer, M. Remzi, M. Memarsadeghi, A. Haitel, H.C. Klingler, D. Katzenbeisser, H. Wiener, M. Marberger. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*. 2008 May;53(5):1003-11. doi: 10.1016/j.eururo.2007.11.04
28. M. Zhong, P. De Angelo, Patricia; L. Osborne, A. Paniz-Mondolfi, M. Geller, Y. Yang, W. Linehan, W. Marston, M. Merino, C. Cordon-Cardo, Carlos, D. Cai. Translocation Renal Cell Carcinomas in Adults. A Single-institution Experience. *The American Journal of Surgical Pathology*: May 2012 - Volume 36 - Issue 5 - p 654-662. doi: 10.1097/PAS.0b013e31824f24a6
29. V.Reuter, P. Argani, M. Zhou, Ming, B. Delahunt. Best practices recommendations in the application of immunohistochemistry in the kidney tumors: report from the International Society of Urologic Pathology consensus conference. *The American Journal of Surgical Pathology*: August 2014 - Volume 38 - Issue 8 - p e35-e49. doi:10.1097/PAS.0000000000000258.
- [30] R. Alaghebandan, D.P. Montiel, A.S.Luis, O. Hes. Molecular Genetics of Renal Cell Tumors: A practical Diagnose Approach. *Cancers* 2020. 12, 85, doi:10.3390/cancers12010085.
- [31] M.W. Ball, E.A. Singer, R. Srinivasan. Renal cell carcinoma: molecular characterization and evolving treatment paradigms. *Wolters Kluwer Health* 2017. DOI:10.1097/CCO.0000000000000364.
- [32] C. D'Avella, P. Abbosh, S.K. Pal, D.M. Geynisman. Mutations in renal cell carcinoma. 1078-1439/ 2018 Elsevier Inc. doi. org/10.1016/j.urolonc.2018.10.027.



# Punció aspiració amb agulla fina de lesions ovàriques

**Neus Combalia.**

Parc Taulí Hospital Universitari. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí (I3PT). Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell.

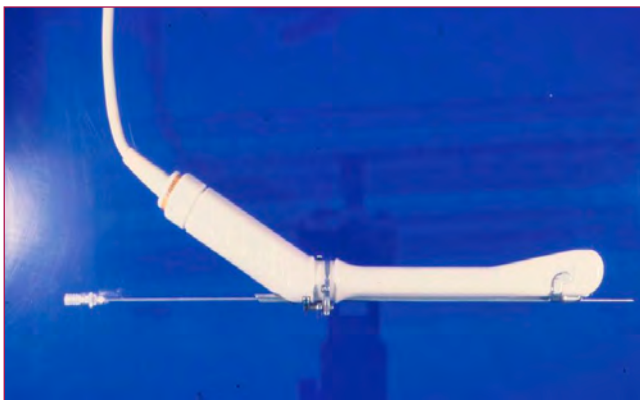
## Introducció

Els ovaris poden presentar gran varietat de lesions (benignes, malignes, sòlides, quístiques...), essent la tercera localització de neoplàsia primària maligna del tracte genital femení i la quarta causa de mort per càncer en la dona.

Tot i que la punció aspiració amb agulla fina (PAAF) de lesions ovàriques va ser introduïda fa més de 30 anys, està poc estesa per por a la disseminació tumoral, pel que les característiques citomorfològiques dels diferents tipus de lesions són poc conegudes.

Actualment, es reconeix el seu valor diagnòstic i terapèutic en lesions quístiques no sospitoses de malignitat, ja que permet preservar la funció ovàrica en edat fèrtil, i minimitzar el trauma quirúrgic. També està indicada com a mètode diagnòstic en pacients no subsidiàries de tractament quirúrgic i en l'estudi de recidives.

La PAAF es pot realitzar per diferents vies: transvaginal, laparoscòpica, percutània abdominal, o transrectal. El mètode més utilitzat es la punció transvaginal sota control ecogràfic, acoblant una agulla de 30 cm de longitud i calibre 20G al transductor vaginal (Fig. 1)



**Figura 1.** Transductor vaginal amb agulla de punció acoblada.

En lesions mixtes (sòlides i quístiques) és important la punció d'ambdues zones. En les lesions quístiques el líquid aspirat es centrifuga i s'efectuen extensions del sediment. En les lesions sòlides es realitzen extensions bessones que es tenyeixen amb Papanicolaou i Diff-Quik®, i rentat d'agulla. Sempre que és possible es realitza bloc cel·lular.

Degut a la gran diversitat de lesions ovàriques, la citomorfologia és molt variada, però si el material aspirat és adequat es poden tipificar la majoria de processos.

## Processos inflamatoris

En la inflamació aguda les extensions estan constituïdes per nombrosos leucòcits polimorfonuclears i, en ocasions, histiòcits generalment sense cel·lularitat epitelial acompanyant.

En la inflamació crònica les extensions mostren limfòcits, cèl·lules plasmàtiques i histiòcits.

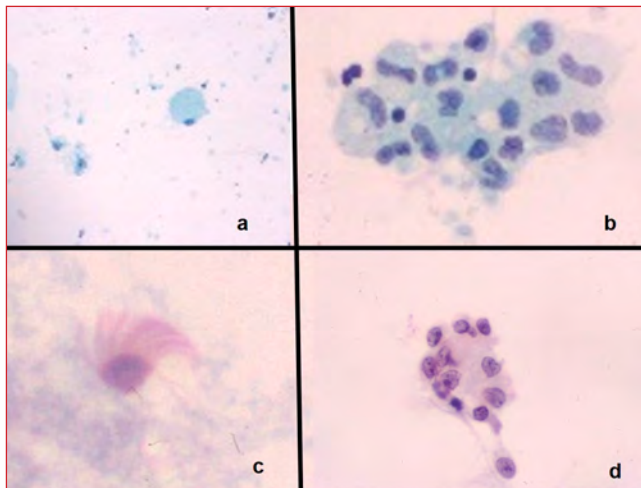
És important no confondre amb extensions constituïdes per material necròtic, que generalment s'observa en processos malignes.

## Quists no neoplàsics

La majoria de PAAF ovàriques corresponen a lesions quístiques no neoplàsiques.

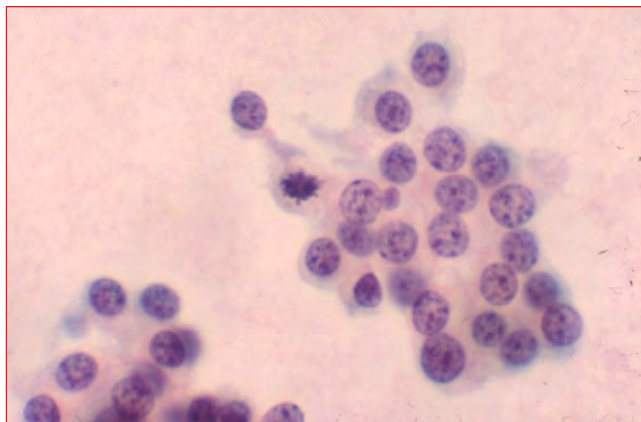
En els quists simples (d'inclusió, serós simple, paraovàric, paratubàric), el líquid aspirat és clar, transparent o groguenc, i s'ha de processar amb citocentrífuga. Les extensions són de fons net, poc cel·lulars, constituïdes principalment per histiòcits i escasses cèl·lules epitelials cuboidals o columnars cilindriques, que es disposen aïllades o en petites plaques.

Les cèl·lules mostren canvis degeneratius amb nuclis picnòtics, en ocasions cossos ciliats aïllats que poden ser l'únic component de la extensió (Fig. 2).



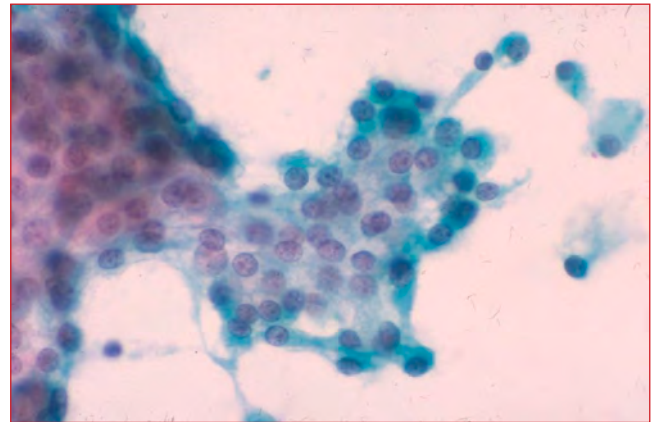
**Figura 2.** Quist simple. Extensió de fons net, poc cel·lular (a), histiòcits (b), cossos ciliats aïllats (c), i cèl·lules epitelials cuboidals (d).

En els quists funcionals, fol·liculars i del cos luti, el líquid aspirat pot ser clar, tèrbol o hemàtic. Els quists fol·liculars mostren extensions de fons net o hemàtic constituïdes per abundants cèl·lules arrodonides, de mida mitjana (cèl·lules de la granulosa) de nucli rodó o oval amb discreta anisocariosi i escàs citoplasma, que es disposen aïllades o en plaques. Generalment, s'observen figures de mitosi que poden ser molt nombroses (Fig. 3).



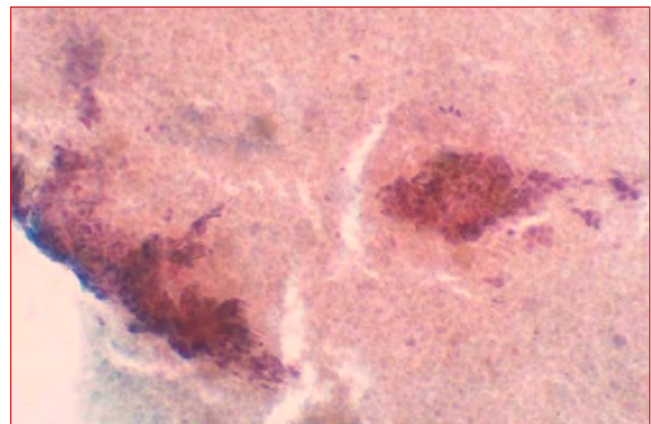
**Figura 3.** Quist fol·licular. Cèl·lules fol·liculars de nucli rodó, cromatina granular i escàs citoplasma, que es disposen en plaques amb alguna figura de mitosi.

La gran cel·lularitat, activitat mitòtica i discreta atípia citològica, poden simular malignitat. En els quists del cos luti les extensions són de fons fibrinós o hemàtic, amb cèl·lules de la granulosa amb citoplasma ampli, vacuolitzat, que poden semblar histiòcits (Fig. 4). Ocasionalment poden trobar-se hemosideròfags.



**Figura 4.** Quist del cos luti. Placa de cèl·lules de la granulosa amb citoplasma ampli, vacuolitzat, corresponent a un quist del cos luti.

En la PAAF dels quists endometriòsics el líquid aspirat és hemàtic o xocolatat, espès. Les extensions són de fons hemàtic, hemolitzat, amb abundants macròfags amb hemosiderina i ocasionalment cèl·lules epitelials columnars i/o estromals endometrials, que es disposen generalment en plaques (Fig. 5).

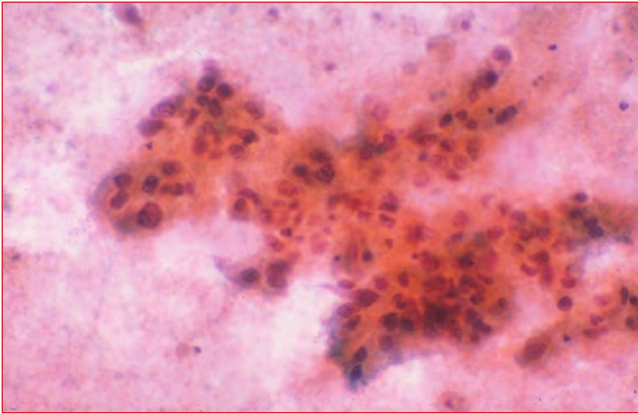


**Figura 5.** Quist endometriòsic. Fons hemàtic amb hemosideròfags i plaques de cèl·lules epitelials endometrials.

Les cèl·lules epitelials i estromals amb canvis reactius poden suggerir malignitat i portar a diagnòstics de falsos positius (Fig. 6). L'absència de component epitelial i estromal no permet un diagnòstic específic ja que es pot observar hemorràgia antiga en quists fol·liculars i lutis; en aquests casos només es podrà fer el diagnòstic de quist hemorràgic.

### Neoplàsies

Degut als diferents components del parènquima ovàric les neoplàsies primàries poden ser d'origen epitelial, estromal o germinal. Les més freqüents són les d'origen epitelial.



**Figura 6.** Quist endometriòsic. Placa de cèl·lules epitelials i estromals endometrials amb nucli gran, hiper cromàtic i citoplasma mal definit per canvis reactius que simulen malignitat.

### Tumors epitelials

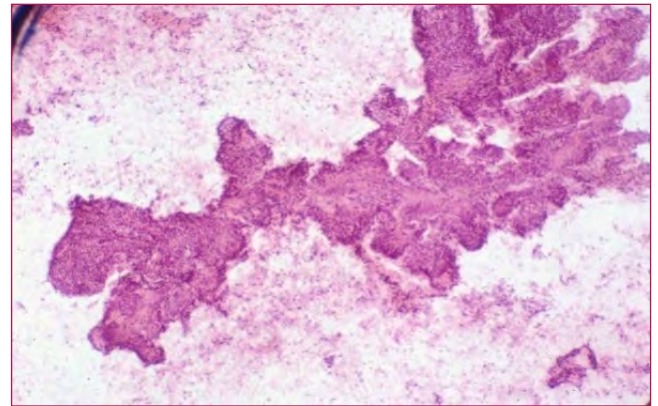
Representen el 85% de les neoplàsies ovàriques. Els malignes tenen en general mal pronòstic, amb una supervivència mitja d'un 32% als 5 anys, i representen la quarta causa de mort per càncer en dones. Els més freqüents són els tumors serosos, seguits dels mucinosos i endometrioides, i en menor freqüència trobarem els tumors de cèl·lules clares, tumor de Brenner i carcinoma indiferenciat.

Tots els tipus histològics poden presentar formes benignes (60%), borderline (baix potencial de malignitat) (5%) i malignes (35%). Poden ser quístics, sòlids o solidoquístics, essent els malignes més freqüentment sòlids.

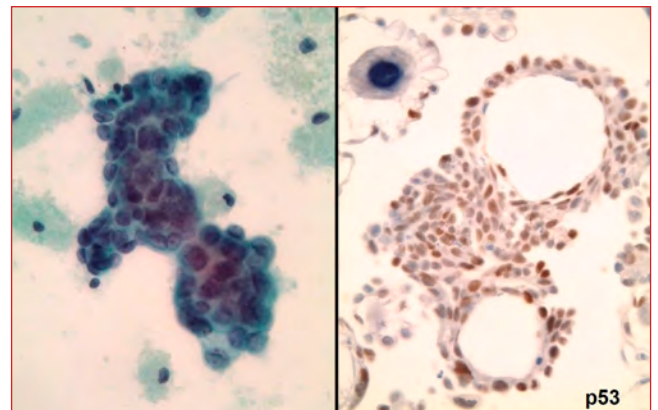
Els tumors serosos són els més freqüents. Els benignes solen ser quístics (cistadenoma serós), el líquid aspirat sol ser groguenc o serohemàtic, i les extensions en general poc cel·lulars, de fons serós o discretament hemàtic amb plaques de cèl·lules petites monomorfes, amb nucli rodó de cromatina fina. En ocasions es poden observar grups papil·lars que conserven estacada perifèrica (Fig. 7), i que poden acompanyar-se de cossos de psammoma, que no són diagnòstics de malignitat. Els malignes (carcinoma serós) poden ser quístics, sòlids o mixtes, i poden ser bilaterals. Les extensions mostren abundant cel·lularitat, en ocasions amb fons necròtic, amb cèl·lules disposades en plaques o grups papil·lars, en ocasions amb cossos de psammoma, amb criteris citològics de malignitat (Fig. 8 i 9). La classificació de la WHO de 2014 diferencia entre carcinomes serosos de baix grau i d'alt grau per les diferents característiques clíniques i moleculars, els primers presenten freqüentment mutacions de KRAS i BRAF, però no de TP53 que si solen presentar els d'alt grau.



**Figura 7.** Cistadenoma serós. Grup papil·lar de cèl·lules monomorfes amb estacada perifèrica.



**Figura 8.** Carcinoma serós. Fons necròtic amb cèl·lules disposades en grups papil·lars amb algun cos de psammoma.

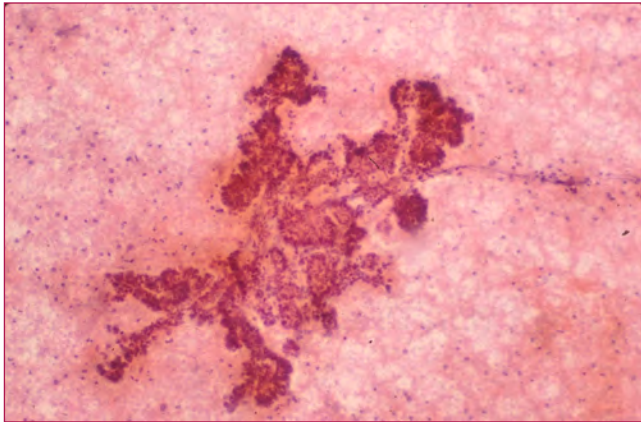


**Figura 9.** Carcinoma serós d'alt grau. Grup papil·lar de cèl·lules amb atípi citològica amb expressió difusa de p53 al estudi immunohistoquímic efectuat al bloc cel·lular.

El patró d'expressió de p53 a l'estudi immunohistoquímic efectuat sobre el bloc cel·lular o les extensions ajuden a diferenciar entre els dos graus, i a una correcta tipificació dels mateixos (Fig. 9). En els



tumors poc diferenciats la positivitats per Pax8 i WT1 pot ajudar a orientar la seva tipificació. Els tumors serosos borderline mostren extensions de fons net poc cel·lulars amb plaques papil·lars petites, cohesives, de vores arrodonides constituïdes per cèl·lules monomorfes, en ocasions amb discret pleomorfisme (Fig. 10). Són difícils de diferenciar de cistadenoma serós i de carcinoma serós ben diferenciat de baix grau.



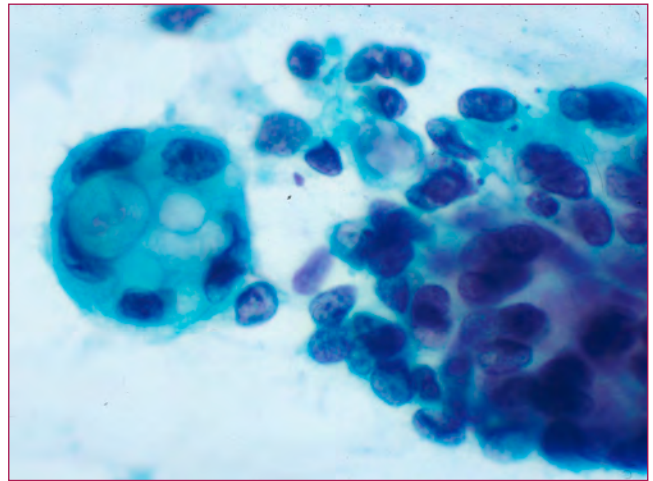
**Figura 10.** Tumor serós borderline. Placa papil·lar de vores arrodonides constituïdes per cèl·lules monomorfes, amb discret pleomorfisme.

Els tumors mucinosos són menys freqüents. Els benignes són quístics (cistadenoma mucinos), multiloculats, el material aspirat és d'aspecte mucoide o filant, i les extensions són de fons mucoide, en ocasions constituïdes només per mucífags, amb escasses cèl·lules epitelials de tipus columnar disposades en plaques (Fig. 11).



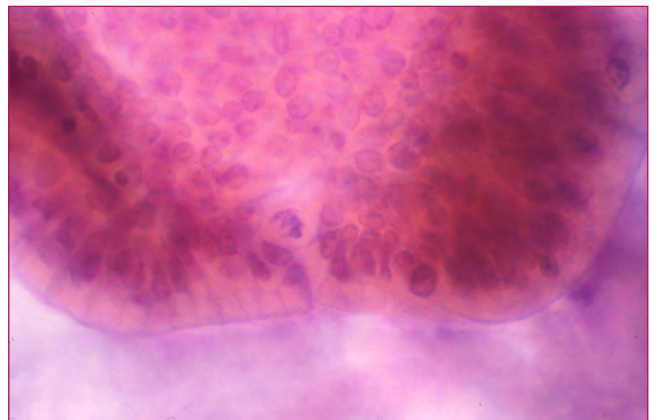
**Figura 11.** Cistadenoma mucinos. Fons mucoide, alguns mucífags i placa de cèl·lules epitelials de tipus columnar.

En el carcinoma mucinos les extensions són de fons mucoide amb cèl·lules amb citoplasma ampli, vacuolitzat, amb nucli hiperchromàtic o nuclèol (Fig. 12).



**Figura 12.** Carcinoma mucinos. Grup tridimensional de cèl·lules de nucli gran amb nuclèol i citoplasma ampli vacuolitzat.

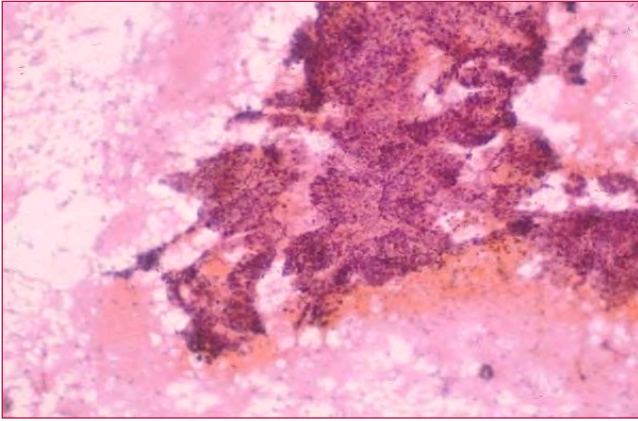
Els tumors ben diferenciats mostren plaques d'epiteli columnar estratificat amb discreta atípia nuclear, que són difícils de diferenciar dels tumors benignes. El diagnòstic diferencial es planteja principalment amb metàstasi d'adenocarcinomes mucinosos d'origen intestinal, l'estudi immunohistoquímic amb citoqueratina 7 (positiva en els tumors ovàrics) i citoqueratina 20 i CDX2 (positives en adenocarcinomes intestinals) ajuden al diagnòstic. Els tumors mucinosos de malignitat borderline descamen poca cel·lularitat i els aspirats sovint mostren tan sols histiòcits. Quan s'observa cel·lularitat aquesta és molt escassa i es disposa en plaques planes de cèl·lules cilíndriques, amb nuclis petits i citoplasma clar, difícils de diferenciar de cistadenomes i adenocarcinomes. En ocasions es poden observar figures de mitosi que poden suggerir el diagnòstic de tumor borderline (Fig. 13).



**Figura 13.** Tumor mucinos borderline. Placa de cèl·lules cilíndriques de citoplasma clar, sense atípia citològica, que mostra una figura de mitosi.

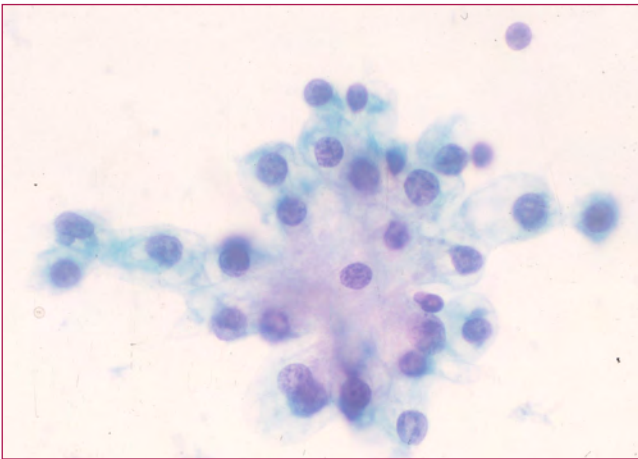
El carcinoma endometrioides és difícil de diferenciar dels carcinomes serosos. Pot presentar patró microglandular

o cribiforme (Fig. 14), i en ocasions canvis de metaplàsia escamosa que ajuden a la seva tipificació. Pot néixer de la paret d'un quist endometriòsic i acompanyar-se d'estroma i hemosideròfags.



**Figura 14.** Carcinoma endometriòide. Placa d'epiteli que recorda endometri, amb algunes llums glandulars.

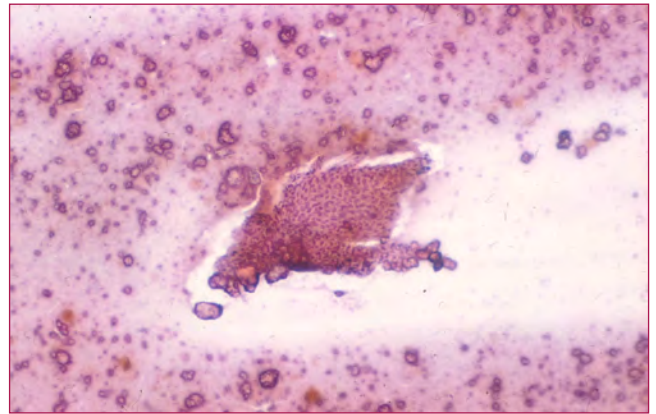
El carcinoma de cèl·lules clares és poc freqüent. En les extensions les cèl·lules es disposen aïllades o en petites plaques amb citoplasma ampli, clar, finament vacuolitzat, i nucli gran amb nuclèol evident (Fig. 15).



**Figura 15.** Carcinoma de cèl·lules clares. Placa de cèl·lules amb nucli rodó, petit nuclèol i citoplasma ampli clar.

El tumor de Brenner és un tumor sòlid, infreqüent. Les extensions mostren plaques de cèl·lules epitelials petites, de nucli oval, en gra de cafè i escàs citoplasma basòfil. Poden acompanyar-se de calcificacions distròfiques (Fig. 16)

Els carcinomes indiferenciats mostren extensions de fons necròtic amb cèl·lules aïllades, indiferenciades.

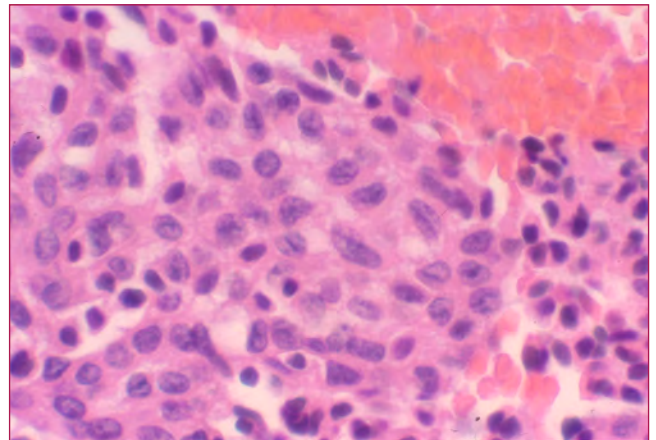


**Figura 16.** Tumor de Brenner. Nombroses calcificacions distròfiques i una placa de cèl·lules epitelials de mida petita.

### Tumors estromals i dels cordons sexuals

Solen ser sòlids excepte els tumor de cèl·lules de la granulosa que poden ser quístics.

El tumor de cèl·lules de la granulosa mostra extensions amb abundant cel·lularitat de nucli oval amb fenedures i escàs citoplasma, que es disposen aïllades o en plaques petites de patró fol·licular, que en cas de tractar-se d'un tumor quístic pot ser difícil de diferenciar d'un quist fol·licular. En ocasions es poden identificar cossos de Call-Exner en el bloc cel·lular que ajuden al diagnòstic diferencial (Fig. 17).



**Figura 17.** Tumor de cèl·lules de la granulosa. Placa de cèl·lules de nucli oval amb fenedures i escàs citoplasma.

Les extensions dels tumors del grup tecoma-fibroma són en general poc cel·lulars, amb nuclis aïllats fusiformes (Fig. 18), i en ocasions cèl·lules de citoplasma ampli i nucli rodó.

Els tumors de cèl·lules de sertoli presenten generalment extensions amb abundant cel·lularitat de nucli oval amb escàs citoplasma, que es disposen en trabècules



o formant rosetes, en ocasions amb pleomorfisme nuclear (Fig. 19).

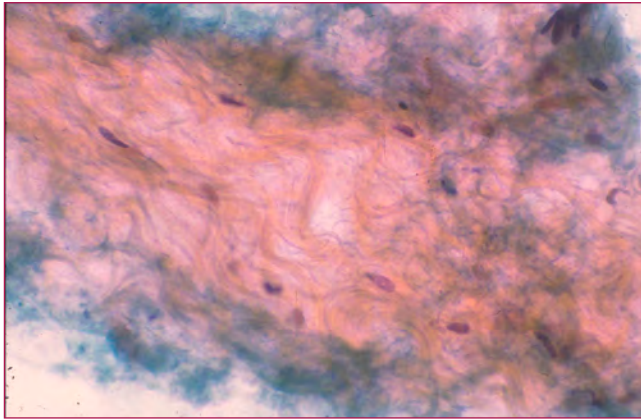


Figura 18. Tecoma. Cèl·lules amb nuclis aïllats fusiformes i fons fibril·lar.

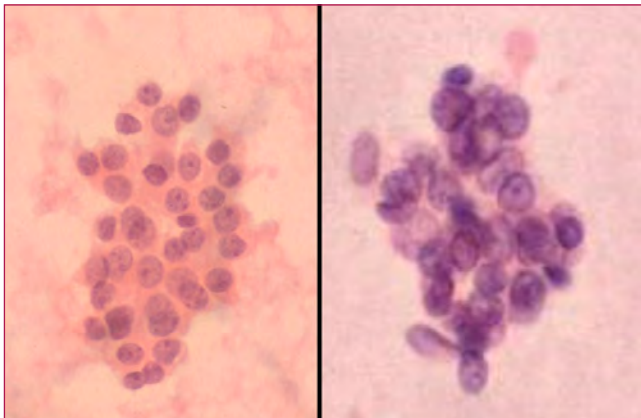


Figura 19. Tumor de cèl·lules de Sertoli. Placa de cèl·lules de nuclis oval amb escàs citoplasma i disposició rosetoide.

### Tumors germinals

El més freqüent és el teratoma quístic madur, el material aspirat és groc, dens i pastós. Les extensions estan constituïdes per material amorf amb escames còrnies anucleades i en ocasions cèl·lules gegants multinucleades de tipus cos estrany (Fig. 20), restes pilosos, o cèl·lules d'altres teixits. L'estruma ovari és un teratoma madur constituït per teixit tiroïdal. A les extensions trobarem material col·loide i cèl·lules fol·liculars (Fig. 21).

La resta de tumors germinals (disgerminoma, carcinoma embrionari, tumor del si endodèrmic, i coriocarcinoma) són poc freqüents. La cel·lularitat que s'obté amb la PAAF pot ser molt pleomòrfica, i les tècniques d'immunohistoquímica poden ajudar a la seva tipificació.

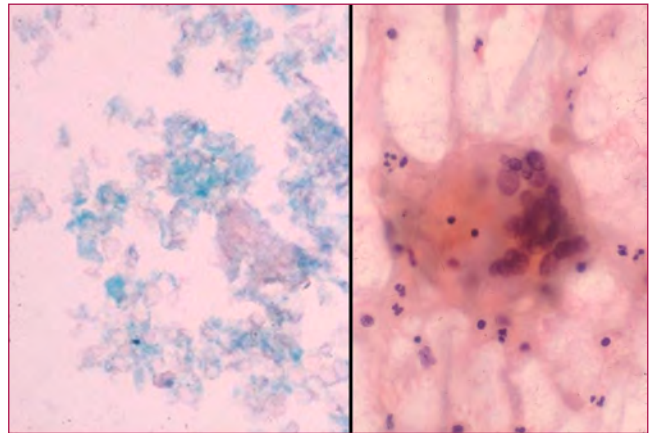


Figura 20. Teratoma quístic madur. Escames còrnies anucleades i cèl·lula gegant multinucleada de tipus cos estrany.

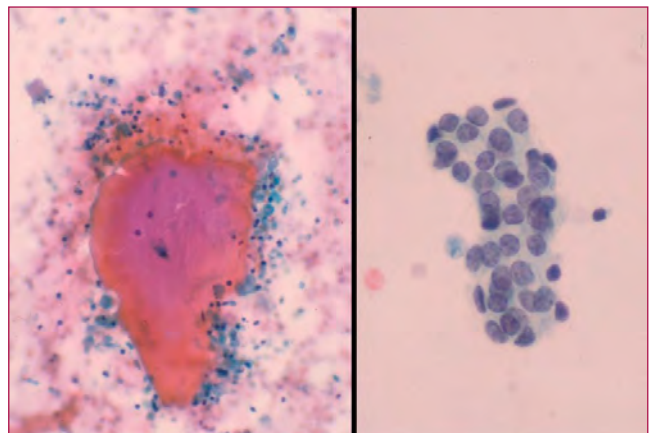


Figura 21. Estruma ovàric. Material col·loide i cèl·lules fol·liculars tiroïdals.

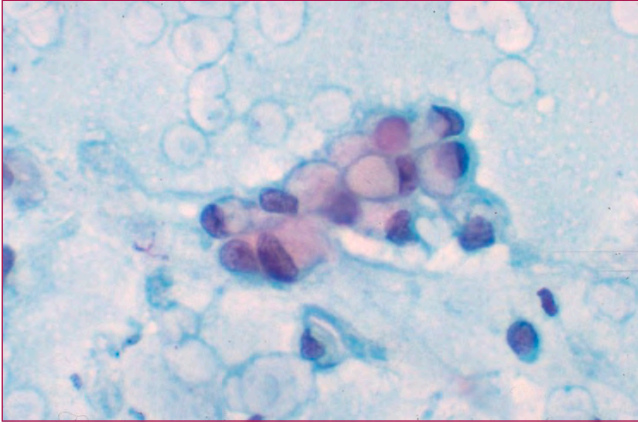
### Altres neoplasies

Les més freqüents són les metàstasis de tumors primaris de còlon, estómac (Fig. 22), mama, etc. Les extensions dels adenocarcinomes de còlon poden ser indistingibles morfològicament dels adenocarcinomes mucinosos primaris d'ovari, la positivitat per a citoqueratina 20 i CDx2, i negativitat per a citoqueratina 7 ajuden al diagnòstic.

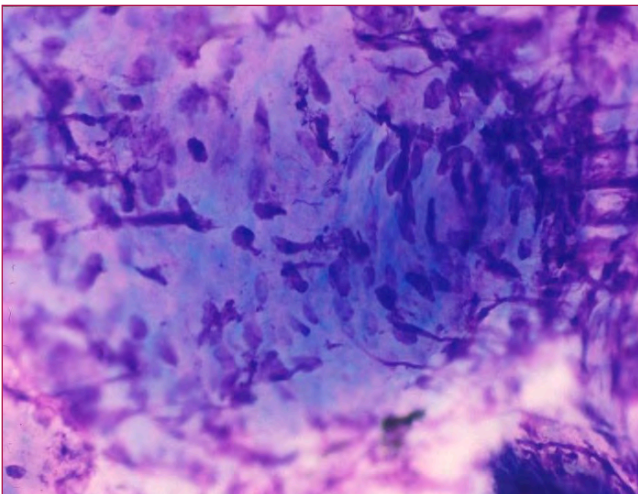
Els tumors mesenquimals ovàrics són molt rars, els aspirats solen ser acèl·lulars. En ocasions es punxionen tumors d'origen miometrial que ecogràficament simulen tumors ovàrics. Els liomioms mostren extensions amb cèl·lules fusiformes de nuclis de vores arrodonides que generalment es disposen en grups (Fig. 23). En els liomiosarcomes les cèl·lules mostren marcat pleomorfisme nuclear i poden ser necessàries tècniques d'immunohistoquímica per marcadors musculars per tipificar-los.



Els limfomes generalment afecten als ovaris secundàriament, tot i que també s'han descrit limfomes primaris. Els més freqüents són els limfomes difusos de cèl·lula gran B, els aspirats mostren cel·lularitat limfoide monomorfa, atípica.



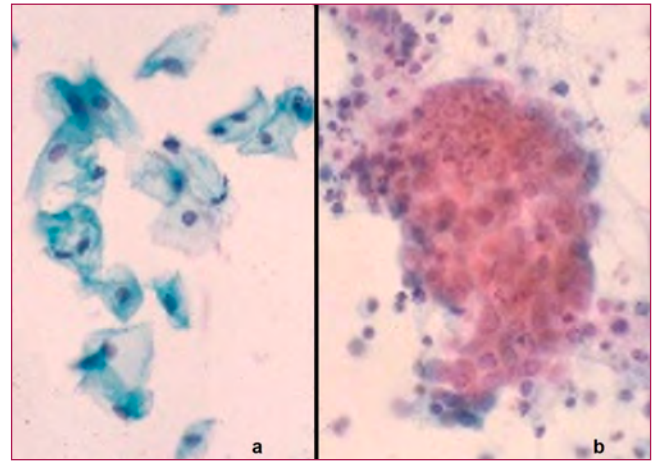
**Figura 22.** Cèl·lules en anell de segell corresponents a metàstasi d'adenocarcinoma gàstric.



**Figura 23.** Liomioma. Grup de cèl·lules fusiformes de nuclis de vores arrodonides.

### Altres troballes

Altres cèl·lules que poden observar-se en les extensions són les contaminants de la via de punció. Freqüentment s'observen cèl·lules escamoses vaginales (Fig. 24a), acompanyades en ocasions per flora bacil·lar vaginal. També és freqüent observar cèl·lules mesotelials que generalment es disposen en plaques. En ocasions, en pacients amb ascites, la presència de cèl·lules mesotelials amb canvis reactius (Fig. 24b) poden portar a un fals diagnòstic de positivitat.



**Figura 24.** Contaminants de la via de punció. Cèl·lules escamoses vaginales amb bacils de Döderlein. Grup tridimensional de cèl·lules mesotelials reactives amb fons inflamatori.

### Complicacions

Les complicacions descrites són: risc de disseminació tumoral, simptomatologia vagal en el moment de la punció, dolor abdominal agut a les poques hores de la punció i hematoma abdominal. Les complicacions més freqüents són dolor abdominal i infeccions que s'han descrit principalment després de la punció de teratomes quístics i endometriosis.

En conclusió la PAAF de lesions ovàriques mostra característiques citomorfològiques que permeten la seva tipificació i és de gran utilitat en l'estudi de lesions quístiques, sobretot en dones joves a fi de preservar la funció ovàrica. Així mateix, en estudi de recidives o indicació de tractament neoadjuvant prequirúrgic pot estalviar cirurgies innecessàries. ■

## Bibliografia

1. Ali S, Gattuso P, Howard A, Mosunjac MB, Siddiqui MT. Adult granulosa cell tumor of the ovary: fine-needle-aspiration cytology of 10 cases and review of literature. *Diagn Cytopathol* 2008; 36 (5): 297-302.
2. Angström T, Kjellgren O, Bergman F. The cytologic diagnosis of ovarian tumors by means of aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1972; 26: 336-341.
3. Athanassiadou P, Grapsa D. Fine needle aspiration of borderline ovarian lesions. Is it useful?. *Acta Cytol* 2005; 49(3): 278-285.
4. Bansal A, Srinivasan R, Rhilla M, Sundaram A, Rai B, Rajwanshi A, Souri V, Saha S, Gupta N, Gupta P, Dey P. Morphologic and immunocytochemical features of high-grade serous carcinoma of ovary in ascitic fluid effusion and fine-needle aspiration cytology. *Am J Clin Pathol* 2020; XX: 1-12.
5. Bret PM, Guibaud L, Atri M, Gillet P, Seymour RJ, Senterman MK. Transvaginal US-guided aspiration of ovarian cysts and solid pelvic masses. *Radiology* 1992; 185: 377-380.
6. Corona M, Mellado F, Antoni J, Combalia N, Cayuela E, Foradada CM. Valor de la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) en el diagnóstico de las tumoraciones anexiales. *Prog Obst Gin* 1996; 39: 742-747.
7. Davila RM. Cytology of benign cystic uterine adnexal masses. *Acta Cytol* 1993; 37: 385-390.
8. Harbhajanka A, Iamzabi I, Jain R. Fine needle aspiration cytology of cystic primary adult granulosa cell tumor of the ovary. Potencial diagnòstic pitfalls with other cystic ovarian lesions. *Diagn Cytopathol* 2016; 44: 461-465.
9. Kjellgren O, Angström T, Bergman F, Wiklund DE. Fine-needle aspiration biopsy in diagnosis, and classification of ovarian carcinoma. *Cancer* 1971; 28: 967-976.
10. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4th Edición. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014
11. Lopez Marín L, Fernández-Cid A. Ovario. En punción aspiración con aguja fina de órganos superficiales y profundos. J Rodríguez Costa, D de Agustín Vázquez. Ed. Diaz de Santos 1997; pág. 327-377.
12. Martinez-Onsurbe P, Ruiz Villaespesa A, Sanz Anquela JM, Valenzuela Ruiz PL. Aspiration cytology of 147 adnexal cysts with histologic correlation. *Acta Cytol* 2001; 45(6): 941-947.
13. Mulvany NJ. Aspiration Cytology of ovarian cysts and cystic neoplasms. A study of 235 aspirates. *Acta Cytol* 1996; 40: 911-920.
14. Patel KR, Boon AP. Metastatic breast cancer presenting as an ovarian cyst: diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Cytopathol* 1992; 3: 191-195.
15. Ramzy I, Delaney M. Fine needle aspiration of ovarian masses. I. Correlative cytologic and histologic study of celomic epithelial neoplasms. *Acta Cytol* 1979; 23: 97-104.
16. Ramzy I, Delaney M, Rose P. Fine needle aspiration of ovarian masses II. Correlative cytologic and histologic study of nonneoplastic cysts and noncelomic epithelial neoplasms. *Acta Cytol* 1979; 23: 185-193.
17. Ray S, Gangopadhyay M, Bandyopadhyay A, Majumdar K, Chaudhury N. USG guided FNAC of ovarian mass lesions: A cyto-histopathological correlation, with emphasis on its role in pre-operative management guidelines. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15: 6-12.
18. Rivasi F, Gasser B, Morandi P, Philippe E. Ciliated bodies in ovarian cyst aspirates. *Acta Cytol* 1993; 37: 489-493.
19. Stanley MW, Horwitz ChA, Frable WJ. Cellular follicular cyst of the ovary: Fluid cytology mimicking malignancy. *Diagn Cytopathol* 1991; 7: 48-52.
20. Sood T, Handa U, Mohan H, Goel P. Evaluation of aspiration cytology of ovarian masses with histopathological correlation. *Cytopathology* 2010; 21(3): 176-185.
21. Uguz A, Ersoz C, Bolat F, Gokdemir A, Vardar MA. Fine needle aspiration cytology of ovarian lesions. *Acta Cytol* 2005; 49(2): 144-148.
22. Wojcik EM, Selvaggi JM. Fine-needle aspiration cytology of cystic ovarian lesions. *Diagn Cytopathol* 1994; 11: 9-14.
23. Yee H, Greenebaum E, Lerner J, Heller D, Timor-tritsch E. Transvaginal sonographic characterization combined with cytologic evaluation in the diagnosis of ovarian and adnexal cysts. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 107-112.
24. Zanetta G, Brenna A, Pittelli M, Lissoni A, Trio D, Riotta S. Transvaginal Ultrasound-Guided fine needle sampling of deep cancer recurrences in the pelvis: usefulness and limitations. *Gynecol Oncol* 1994; 54: 59-63.
25. Zanetta G, Trio D, Lissoni A, Dalla Valle C, Rangom G, Pittelli M, Marzola M, Pellegrino A. Early and short-term complications after US-guided puncture of gynecologic lesions: evaluation after 1.000 consecutive cases. *Radiology* 1993; 189: 161-164.

# Rendimiento diagnóstico de la citología líquida en los procesos papilares de la mama

**F. Tresserra<sup>1</sup>; G. Fabra<sup>1</sup>; M. Castella<sup>1</sup>; O. Luque<sup>1</sup>; C. Fernández-Cid<sup>1</sup>; MD. Amalrich<sup>1</sup>; N. Rodríguez<sup>2</sup>.**

**1. Laboratorio de Citología. 2. Servicio de epidemiología. Salud de la Mujer Dexeus. Barcelona.**

## Resumen

**Antecedentes:** La disposición celular en monocapa de la citología líquida (CL) elimina elementos arquitectónicos que son útiles en el diagnóstico de las lesiones papilares.

**Objetivos:** Ver la eficiencia de la CL en el diagnóstico de los procesos papilares de la mama en comparación con la citología convencional (CC).

**Configuración y diseño:** Estudio observacional y retrospectivo.

**Materiales y métodos:** Se han revisado los casos diagnosticados en nuestro centro como procesos papilares de la mama en el periodo de enero 2010 a octubre 2020 tanto en CL como en CC. Los casos se correlacionaron, en aquellos en los que fue posible, con el resultado patológico de la muestra quirúrgica.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 153 casos de proceso papilar diagnosticados citológicamente. En 79 (52%) casos se dispuso del diagnóstico histológico. Los diagnósticos fueron: papiloma en 49 casos (62%) y carcinoma en 12 (15%). Los 18 casos restantes (23%) fueron otros diagnósticos. El valor predictivo positivo para el diagnóstico de papiloma fue del 62% en CL y del 63% en CC, ambos estadísticamente similares.

**Conclusiones:** Aunque la mayoría de los procesos papilares corresponden a papilomas benignos, existen casos de carcinomas, ya sean intraductales o infiltrantes, especialmente de la variedad micropapilar. La CL ofrece una eficiencia diagnóstica en este tipo de lesiones similar a la de la CC pero con las ventajas técnicas que ofrece la CL.

## Introducción

Las lesiones papilares de la mama constituyen un grupo heterogéneo de lesiones caracterizadas por la formación en mayor o menor grado de estructuras papilares. Por definición una papila es una proliferación epitelial arborescente sobre un eje conectivo-vascular con o sin presencia de células mioepiteliales (ME). La presencia o la ausencia de células ME y su localización será lo que determine la benignidad o malignidad de la lesión. La clasificación de las lesiones papilares de la mama incluye: Papiloma intraductal, Papilomatosis, Papiloma/papilomatosis atípica, Papiloma con carcinoma ductal *in situ*, Carcinoma papilar con sus variantes (Carcinoma papilar encapsulado, Carcinoma sólido papilar, Carcinoma papilar infiltrante).<sup>1-4</sup>

El diagnóstico por punción aspiración con aguja fina (PAAF) de las lesiones papilares es difícil al no poder apreciarse la arquitectura de la lesión ni la localización de las células ME. Se ha visto que hasta un 49% de los diagnósticos citológicos de lesiones papilares, son lesiones malignas en la histología<sup>5</sup>. Es bien conocido que la distinción entre benignidad y malignidad es extremadamente difícil en las extensiones citológicas.<sup>5,6</sup>

La citología líquida (CL) es un método que permite el mejor aprovechamiento de la muestra, una mejor preservación y elimina elementos distorsionadores como el moco, la hemorragia o celularidad inflamatoria que pueda enmascarar la lesión. No obstante, al disponer las células en una monocapa, elimina también elementos arquitecturales que son de ayuda en el diagnóstico de las lesiones papilares.<sup>7</sup>

La finalidad de este estudio es ver el rendimiento de la CL en el diagnóstico de las lesiones papilares de la mama comparada con la citología convencional.



**Material y metodos**

Estudio retrospectivo observacional en el que han revisado los casos diagnosticados en nuestro Centro de proceso papilar de la mama en el periodo que va desde enero 2010 hasta octubre 2020 tanto en CL como en citología convencional (CC).

El diagnóstico de proceso papilar incluye aquellas extensiones en las que se identifican grupos celulares con disposición pseudopapilar o festoneados, con núcleos decantados a la periferia, citoplasma amplio y en ocasiones vacuolado, en ocasiones refuerzo de la membrana citoplasmática. En esta definición no se incluyen los casos en los que se observan ejes conectivo-vasculares con disposición de las células en empalizada en la periferia y presencia de células ME que son diagnósticos de papiloma.

Las muestras fueron obtenidas por punción con una aguja de 20-gauge de forma multidireccional o en varios pases y mediante aspiración. Las muestras de CL se introdujeron de forma inmediata en un medio a base de una solución con metanol (CytoLyt®). Posteriormente fue centrifugado, y el concentrado celular se introdujo en otro envase con un medio preservante a base de metanol (PreservCyt®). El envase fue procesado con el sistema ThinPrep® 5000 (Hologic®). Las muestras de CC fueron fijadas con citospray. Todas las muestras fueron teñidas mediante la tinción de Papanicolaou.

Los casos obtenidos se correlacionaron, en los casos en los que la hubo, con el resultado anatomopatológico de la pieza de exéresis quirúrgica.

Las variables continuas se compararon utilizando la prueba t, para las variables categóricas la comparación se realizó utilizando la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher según los supuestos necesarios.

Este estudio está exento de revisión por parte del Comité de Ética por tratarse de un estudio retrospectivo en el que toda la información clínica se ha tratado de forma codificada.

**Resultados**

Se incluyeron en el estudio un total de 153 casos diagnosticados citológicamente de proceso papilar, de ellos 98 (64%) por CC y 55 (36%) por citología líquida. Según el tipo de muestra, 81 (53%) se obtuvieron por secreción o impronta del pezón, 67 (44%) por punción

y 5 (3%) por lavado ductal a través de ductoscopia (Tabla 1).

Tipo de muestra	Total		Líquida		Convencional	
	N	%	N	%	N	%
Secreción	81	53%	0	0%	81	83%
Punción	67	44%	51	93%	16	16%
Lavado	5	3%	4	7%	1	1%
<b>Total</b>	<b>153</b>		<b>55</b>		<b>98</b>	

**Tabla 1.** Distribución de los casos en función del tipo de muestra y el tipo de técnica de procesados de la citología.

La edad media de las pacientes fue de 46 años (DE11.3, rango 17 – 73). En las muestras de CL la edad media fue 47.3 años (DE 9.9, rango 24 – 71) y en las de CC 45.4 años (DE 11.9, rango 17 – 73).

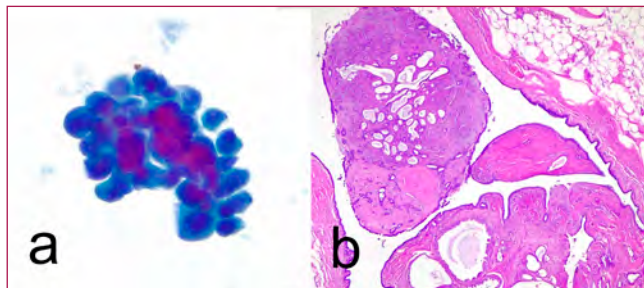
En 79 (52%) casos se dispuso de diagnóstico histológico en la pieza de resección. Los diagnósticos fueron (Tabla 2) de papiloma en 49 (62%) casos y carcinoma en 12 (15%). El resto, 18 (23%) casos fueron otros diagnósticos. En los casos de papiloma hubo uno de atípico y dos adenomas del pezón. Los carcinomas fueron 3 carcinomas ductales *in situ*, 3 carcinomas infiltrantes de tipo no especial, 3 carcinomas micropapilares infiltrantes, un carcinoma lobulillar, un carcinoma mucinoso y un carcinoma sólido papilar. De los casos de hiperplasia 5 fueron no atípicas y una atípica.

Diagnóstico histológico	Total		Líquida		Convencional	
	N	%	N	%	N	%
Papiloma	49	62%	22	61%	27	63%
Carcinoma	12	15%	4	11%	8	19%
Ectasia	7	9%	4	11%	3	7%
Hiperplasia	6	8%	3	8%	3	7%
Cambios fibroquísticos	3	4%	2	6%	1	2%
Fibroadenoma	1	1%	1	3%	0	0%
Adenosis	1	1%	0	0%	1	2%
<b>Total</b>	<b>79</b>		<b>36</b>		<b>43</b>	

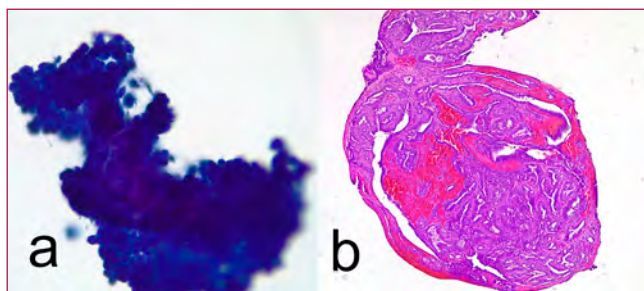
**Tabla 2.** Distribución de los diagnósticos histológicos de los procesos papilares citológicos en función del tipo de técnica de procesados de la citología.

La CL diagnosticó como procesos papilares 22 (62%) papilomas y 4 (11%) carcinomas y la CC 27 (63%) papilomas y 8 (19%) carcinomas (Figs. 1,2,3,4). La edad media de las pacientes con papiloma fue de 49.8 años (DE 9.8, rango 28 – 71), y la de las pacientes con carcinoma 51.2 años (DE 10.6, rango 38 – 67), esta última ligeramente superior (p=0.65).

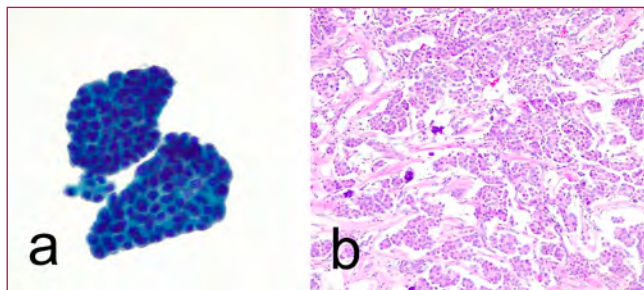
El valor predictivo positivo para el diagnóstico de papiloma fue del 62% en CL y del 63% para CC, ambos estadísticamente similares ( $P=0.10$ ). Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en el valor predictivo positivo en el diagnóstico de carcinoma en ambas técnicas, 11% en CL y 19% en CC ( $p=0.53$ ).



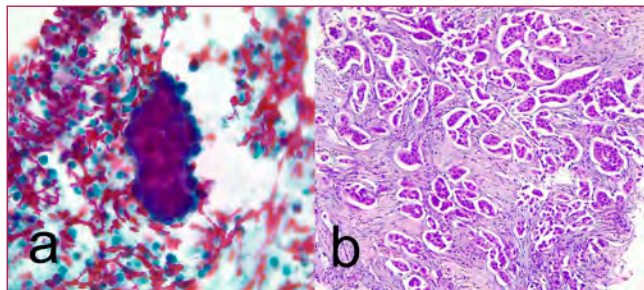
**Figura 1.** Grupo pseudopapilar con proyección nuclear en la periferia (citología líquida, Pap x 400) (a). Papiloma intraductal en la histología (HE x 40) (b).



**Figura 2.** Grupo tridimensional de configuración pseudopapilar (citología convencional, Pap x 400) (a). Papiloma intraductal en la histología (HE x 40)(b).



**Figura 3.** Grupo pseudopapilar con núcleos ordenados (citología líquida, Pap x 400) (a). Carcinoma micropapilar infiltrante en la histología (HE x 100)(b).



**Figura 4.** Grupo pseudopapilar con proyección de los núcleos en la periferia (citología convencional, Pap x 400). Carcinoma micropapilar infiltrante en la histología (HE x 100) (b).

## Discusion

Las lesiones papilares de la mama son un espectro de neoplasias benignas y malignas, así como de lesiones no neoplásicas que tienen como base una lesión proliferativa de configuración papilar. La distinción entre lesión papilar benigna o maligna es muy difícil en el estudio citológico.<sup>5</sup>

La conferencia patrocinada por el National Cancer Institute para establecer las guías clínicas en PAAF de mama, situaron las lesiones papilares en una categoría intermedia en las que la distinción entre benigno y maligno no está clara.<sup>8</sup> La actual clasificación de la Academia Internacional de Citopatología las incluye en categoría 2 de benigno o en la 3 de atipia.<sup>9</sup>

La concordancia diagnóstica de las lesiones papilares mediante CC se ha estimado en un 81% con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 83.3%.<sup>5</sup> La distinción entre maligno y benigno puede estar determinada por la hiper cromasia nuclear, núcleos atípicos aislados y un fondo francamente hemático pues la cantidad de celularidad de las extensiones parece ser que no es un criterio distintivo.<sup>5</sup>

Se ha descrito una elevada tasa de error diagnóstico en las lesiones papilares debido a que muchas otras lesiones de la mama exhiben rasgos papilares que se superponen en las extensiones citológicas y los criterios diagnósticos por si solos no son suficientes para un diagnóstico adecuado de lesión papilar.<sup>6,10</sup> Por ejemplo, grupos tridimensionales de configuración pseudopapilar pueden observarse en: cambios fibroquísticos con hiperplasia papilar, carcinoma papilar o micropapilar, patrón pseudopapilar del carcinoma ductal infiltrante, entre otras.<sup>5,6,11</sup> En nuestra casuística, la mayoría de los procesos papilares, caracterizados por grupos tridimensionales, eran papilomas. Sin embargo, los casos que fueron carcinomas, en su mayoría correspondieron a carcinomas micropapilares infiltrantes.

Hay casos descritos de fibroadenomas que en CL muestran hallazgos muy sugestivos de carcinoma papilar como son la celularidad, la presencia de células columnares, células sueltas, agrupamientos celulares en pequeños nidos y fondo proteináceo.<sup>10</sup> En nuestros casos sólo hubo un proceso papilar en CL que histológicamente fue un fibroadenoma.

Se ha visto que la CL tiene tendencia a incrementar los diagnósticos de atipia respecto la CC.<sup>12</sup> En nuestra casuística no ha habido un incremento de lesiones

malignas entre los procesos papilares diagnosticados por CL o por CC.

Se ha descrito que la técnica de CL conlleva alteraciones en la arquitectura tanto del epitelio como del estroma, la morfología celular y el material de fondo, lo que puede hacer variar los criterios diagnósticos de cierto tipo de lesiones.<sup>7,13</sup> A pesar de que la cantidad de celularidad puede ser la misma en CC y CL, la cantidad de agregados celulares es mayor en CL y estos aparecen generalmente fragmentados y de menor tamaño. Así mismo, la presencia de células ME es mucho menor en CL.<sup>14</sup> También es conocido que, en CL la presencia de material estromal de apariencia en asta de ciervo es raro.<sup>15</sup> A pesar de ello la sensibilidad y la especificidad de la CL en el diagnóstico de lesiones mamarias en general es del 98% y 94% respectivamente, con un VPP del 99% y un VPN del 94. Comparado con la CC que muestra una sensibilidad del 94%, una especificidad del 94%, un VPP del 98.7% y un VPN del 75%. La correlación Kappa entre ambos métodos es del 0.83.<sup>7</sup> En nuestros casos el VPP para el diagnóstico de papiloma de los procesos papilares citológicos fue del 61% para CL y del

63% para la CC, prácticamente superponibles. El hecho de que el VPP de CL, técnica con la que es muy raro ver elementos estromales muy sugestivos del diagnóstico de papiloma, sea parecido al VPP de la CC es importante a la hora de considerar la CL como técnica válida para este tipo de lesiones.

En conclusión, el diagnóstico citológico de proceso papilar constituye una zona gris que requiere de la evaluación histológica de las lesiones. A pesar de que la mayoría se corresponden con papilomas benignos hay casos de carcinomas ya sean intraductales o infiltrantes sobre todo de la variedad micropapilar. La CL ofrece un rendimiento diagnóstico en este tipo de lesiones similar al de la CC pero con las ventajas técnicas que la CL ofrece.

### Agradecimientos

Este estudio se ha realizado con el auspicio de la Cátedra de Investigación en Obstetricia y Ginecología de Salud de la Universidad Autónoma de Barcelona. ■

### Bibliografía

- Wei S. Papillary Lesions of the Breast: An Update. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:628-43. doi: 10.5858/arpa.2015-0092-RA.
- Rakha EA, Ellis IO. Diagnostic challenges in papillary lesions of the breast. *Pathology.* 2018;50:100-110. doi: 10.1016/j.pathol.2017.10.005.
- Agoumi M, Giambattista J, Hayes MM. Practical Considerations in Breast Papillary Lesions: A Review of the Literature. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:770-90. doi: 10.5858/arpa.2015-0525-RA.
- Jorns JM. Papillary Lesions of the Breast: A Practical Approach to Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2016;140:1052-9. doi: 10.5858/arpa.2016-0219-RA.
- Jayaram G, Elsayed EM, Yacob RB. Papillary breast lesions diagnosed on cytology. Profile of 65 cases. *Acta Cytol.* 2007;51:3-8. doi: 10.1159/000325674.
- He X, Wang Y, 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.* 2019;47:400-403. doi: 10.1002/dc.24123.
- Kord S, Mokhtari M, Tahmasebi S. Comparison of Liquid-based and Conventional Cytology in Diagnosis of Breast Mass. *J Cytol.* 2019;36:22-27. doi: 10.4103/JOC.JOC\_139\_17. PMID: 30745735.
- The uniform approach to breast fine needle aspiration biopsy. A synopsis. *Acta Cytol.* 1996;40:1120-6 doi: 10.1159/000333969.
- Field AS, Raymond WA, Rickard M, Arnold L, Brachtel EF, Chaiwun B, Chen L, Di Bonito L, Kurtycz DFI, Lee AHS, Lim E, Ljung BM, Michelow P, Osamura RY, Pinamonti M, Sauer T, Segara D, Tse G, Vielh P, Chong PY, Schmitt F. The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Acta Cytol.* 2019;63:257-273. doi:10.1159/000499509.
- Myers T, Wang HH. Fibroadenoma mimicking papillary carcinoma on ThinPrep of fine-needle aspiration of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:1667-9. doi: 10.1043/0003-9985(2000)124<1667:FMPCOT>2.0.CO;2. PMID:11079021.
- Papeix G, Zardawi IM, Douglas CD, Clark DA, Braye SG. The accuracy of the 'triple test' in the diagnosis of papillary lesions of the breast. *Acta Cytol.* 2012;56:41-6. doi: 10.1159/000334391.
- Biscotti CV, Shorie JH, Gramlich TL, Easley KA. ThinPrep vs. conventional smear cytologic preparations in analyzing fine-needle aspiration specimens from palpable breast masses. *Diagn Cytopathol.* 1999;21:137-41. doi: 10.1002/(sici)1097-0339(199908)21:2<137::aid-dc11>3.0.co;2-o.
- Dey P, Luthra UK, George J, Zuhairy F, George SS, Haji BI. Comparison of ThinPrep and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material. *Acta Cytol.* 2000;44:46-50. doi: 10.1159/000326224.
- Michael CW, Hunter B. Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep technique: cytologic artifacts and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:6-13. doi: 10.1002/1097-0339(200007)23:1<6::AID-DC2>3.0.CO;2-F.



# RESUMS DEL XII CONGRÉS CATALÀ

## 1 - DESARROLLO DE INDICADORES DE LA GUIA DE CALIDAD EN CITOPATOLOGIA. SOCIETAT CATALANA DE CITOPATOLOGIA

Francesc Tresserra<sup>1</sup>; Jordi Temprana-Salvador<sup>2</sup>; Carmen Vasquez<sup>3</sup>; Belen Lloveras<sup>4</sup>; Isabel Catala<sup>5</sup>; Xavier Tarroch<sup>6</sup>; Neus Combalia<sup>7</sup>; Francesc Alameda<sup>4</sup>; Ramón Bosch<sup>8</sup>; Joana Gallardo<sup>7</sup>; Eva Mancebo<sup>9</sup>; Gemma Fabra<sup>4</sup>; Maria Carme Dinares<sup>2</sup>; Maria Santacana<sup>9</sup>; Clarisa Gonzalez<sup>6</sup>; Francisco Perez-Ochoa<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Dexeus; <sup>2</sup>Hospital Universitario Valle de Hebron; <sup>3</sup>Hospital Universitario Dr. Josep Trueta; <sup>4</sup>Hospital del Mar; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Bellvitge; <sup>6</sup>Hospital Mutua de Terrassa; <sup>7</sup>Parc Taulí Hospital Universitario; <sup>8</sup>Hospital de Tortosa Verge de la Cinta; <sup>9</sup>Hospital Universitario Arnau de Vilanova; <sup>10</sup>Atryshealth. Centro Médico Teknon

### CONTEXTO:

La Guía de Calidad (GC) de la Sociedad Catalana de Citopatología (SCC) establece indicadores genéricos de cada una de las partes del proceso citológico (<http://webs.academia.cat/societat/citopato/docs/guiacalidad.pdf>).

### OBJETIVO:

Establecer unos indicadores de calidad en citología atendiendo al contenido de la GC y elaborar una ficha explicativa con los detalles de cada uno de ellos.

### MATERIAL Y METODOS:

Se invitó a los miembros de la SCC a participar en el proyecto y se creó un grupo de 16 interesados. Las fases del desarrollo fueron: Priorización de los 37 indicadores citados en la GC a través de una votación electrónica seleccionándose según su resultado 2 por capítulo. Redacción de la ficha de cada indicador que se llevo a cabo por miembros del grupo que habían participado en el capítulo al que se refería el indicador. Metodología de consenso, en la que a través de dos rondas DELPHI vía on-line se consensó el contenido de cada ficha de indicador. Validación de los indicadores, por medio de votación anónima y telemática se estableció la aceptabilidad y viabilidad del redactado final de cada indicador y su aprobación definitiva.

### RESULTADOS:

Se validaron trece indicadores, dos por cada capítulo excepto en el primero de personal en el que sólo se validó uno. En la ficha de cada uno de ellos se detallaba la denominación literal, el numerador, el denominador, la definición, el fundamento, los criterios de inclusión y exclusión, la fuente de obtención, observaciones y referencias bibliográficas. Las partes del proceso citológico al que hacen referencia los indicadores son: personal, instalaciones y condiciones ambientales, equipos de laboratorio, reactivos y materiales fungibles, procesos preanalíticos, procesos analíticos, procesos postanalíticos y aseguramiento de calidad de los resultados del análisis y notificación y comunicación de los resultados. Las fichas de cada indicador pueden consultarse en <http://webs.academia.cat/societat/citopato/docs/12citopatcat2020.pdf>, (páginas 98- 11).

### CONCLUSION:

La metodología aplicada ha permitido elaborar una serie de indicadores de calidad bien estructurados, redactados de forma consensuada y con evidencia científica para asegurar el control de calidad del estudio citológico. ■

## 2 - AVALUACIÓ DE LA CITOLOGIA LÍQUIDA PER PROCESSOS PAPIL·LARS DE LA MAMA

Gemma Fabra Pañella; Carmen Fernández-Cid Villasenín; M<sup>a</sup> Dolors Amalrich Subirana; Míriam Castella Rufat; Olga Luque Marcos; Francesc Tresserra Casas

*Laboratori de Citologia Institut Universitari Dexeus*

Les lesions papil·lars de la mama constitueixen un grup heterogeni de lesions en les quals el diagnòstic per punció aspiració amb agulla fina (PAAF) és difícil ja que moltes altres lesions exhibeixen trets papil·lars. La citologia líquida (CL) elimina els elements de fons i trets arquitecturals que són d'ajut en el diagnòstic d'aquestes lesions. La finalitat d'aquest estudi és veure el rendiment de la CL en el diagnòstic de les lesions papil·lars de la mama comparada amb la citologia convencional (CC).

### MATERIAL I MÈTODE

Estudi retrospectiu en el qual s'han revisat PAAF diagnòstics de procés papil·lar de la mama des de gener 2010 fins octubre 2020 tant en CL com en CC. Aquest diagnòstic inclou extensions amb grups cel·lulars en disposició pseudopapil·lar o festonejats, amb nuclis decantats a la perifèria, citoplasma ampli, vacuolat, i de vegades reforç de la membrana citoplasmàtica. Es va fer correlació histològica en els casos que es va poder.

### RESULTATS

Es van incloure 153 casos diagnòstics citològicament de procés papil·lar, d'ells 98 per CC i 55 per CL. Només 67 es van obtenir per PAAF. En 79 casos hi va haver diagnòstic histològic. La CL va diagnosticar com processos papil·lars 22 papil·lomes i 4 carcinomes i la CC 27 papil·lomes i 8 carcinomes. L'edat mitjana de les pacients amb papil·loma va ser de 49,8 anys, i la de les pacients amb carcinoma 51,2 anys. El valor predictiu positiu (VPP) pel diagnòstic de papil·loma va ser del 62% en CL i del 63% per CC. Tampoc va haver-hi diferències estadísticament significatives en el VPP pel diagnòstic de carcinoma, 11% en CL i 19% en CC.

### CONCLUSIÓ

El VPP pel diagnòstic de papil·loma en CC i CL són similars. La CL ofereix un rendiment diagnòstic en aquest tipus de lesions similar al de la CC, però amb avantatges tècnics que la CL ofereix. ■

### 3 - IMPLEMENTACIÓ D'UN ABP PER A LA FORMACIÓ EN CITOLOGIA GINECOLÒGICA: L'ATLES COL-LABORATIU

Xosé Antonio Fernández García; Cristina Corzo Contero; Mercè Martin Peña; Andrea-Isis Lissidini Aranda

*IES Bonanova*

#### INTRODUCCIÓ

L'objectiu d'aquest treball és presentar una proposta d'Aprenentatge Basat en Projectes (ABP) implementada en el nostre institut en el mòdul «Citologia ginecològica» del CFGS Anatomia Patològica i Citodiagnòstic. El repte i objectiu plantejat a l'alumnat és la creació d'un atlas de citologia ginecològica col·laboratiu amb micrografies pròpies obtingudes durant les pràctiques.

#### MATERIAL I MÈTODES

Proposem l'elaboració d'un atlas de citologia ginecològica per grups, amb imatges obtingudes durant les pràctiques de microscòpia. Per aquesta tasca, es facilita un llistat d'imatges rellevants que s'han de capturar utilitzant el mòbil durant la revisió de citologies al llarg del curs. Després, en hores dedicades a aquest efecte, han d'editar-les, afegir notes i maquetar l'atles.

Es fixen quatre punts de control al llarg del curs per a realitzar revisions del material lliurat.

Un cop fet el lliurament final, el professor avalua la qualitat del document (80%) i contempla els resultats de l'auto i la coavaluació de l'alumnat (20%).

#### RESULTATS

Durant la realització del projecte, es van treballar els següents criteris d'avaluació, contemplats en el currículum d'Anatomia Patològica i Citodiagnòstic:

- Detecta i marca artefactes i contaminants en les citopreparacions.
- Diferencia els tipus cel·lulars presents en les extensions cervicovaginals.
- Identifica patrons de normalitat hormonal en les extensions cervicovaginals.
- Identifica altres components cel·lulars i no cel·lulars presents en l'extensió.
- Diferencia les característiques de la inflamació.
- Classifica les principals infeccions cervicovaginals i els microorganismes responsables.
- Identifica les característiques dels processos reactius/degeneratius i regeneratius.
- Identifica les alteracions morfològiques cel·lulars benignes i malignes.

#### CONCLUSIONS

La implementació de l'ABP, ajuda a contextualitzar l'aprenentatge de la matèria i a construir el coneixement de la mateixa, fent-la més rellevant i significativa. A més, el fet de treballar en grup, motiva i fomenta l'aprenentatge autònom dins la comunitat d'aprenents.

En general, els projectes que pretenen «fer alguna cosa» comporten de manera instrumental «aprendre alguna cosa». En el nostre cas, «fer l'atles» comporta aprendre els criteris citològics que utilitza el Sistema Bethesda per al diagnòstic de citologies cervicovaginals i la adquisició de les competències relacionades. ■

### 4 - ESTUDI COMPARATIU DE MUTACIONS D'EGFR EN MOSTRES CITOLÒGIQUES I DE BIÒPSIA EN CANCER DE PULMÓ

M.Lluïsa Surrallés; Xavier Morlius; Oriol Gibert; Federico Garcia; Jesús Pérez; Jesús López; Mario Giner; Luis Luizaga; Clarisa González; Sandra Patricia Pontes; Cinthya Báez; Carme Ferrer; Xavier Tarroch

*Hospital Universitari Mútua Terrassa*

#### INTRODUCCIÓ:

En el càncer de pulmó cada vegada es necessiten més determinacions moleculars amb mostres més petites. Les mutacions en EGFR es donen entre un 10-20% dels pacients amb carcinoma de cèl·lula no petita (CCNP) i estan associades a una resposta clínica amb inhibidors tirosin-quinasa com gefitinib i erlotinib. Les mostres citològiques són cada vegada més necessàries per realitzar tant els estudis immunohistoquímics com moleculars.

#### OBJECTIUS:

Avaluar la validesa de l'ús de les mostres citològiques per la realització d'estudis de mutacions en EGFR en pacients amb càncer de pulmó.

#### MATERIAL I MÈTODE:

S'han estudiat 123 casos diagnosticats entre 2019 i el 2020 en el Hospital Universitari Mútua Terrassa, seguint el protocol de «Idylla EGFR Mutation test» de Biocartis. 92 biòpsies i 31 citologies: 26 (83,8%) EBUS i 5 (16,2%) d'altres procedències (líquid pleural, pericàrdic, PAAF d'adenopatia supraclavicular, paret toràcica i pulmó). Comparem els resultats obtinguts en mostres citològiques i de biòpsia, realitzant test estadístic de Chi-quadrat.

#### RESULTATS:

93 (75,6%) homes i 30 (24,4%) dones, edat mitjana de 65,2 anys (37-86 anys). En mostres de biòpsia 77 casos (83,6%) no-mutats, 13 (14,1%) mutats i 2 (2,1%) no valorables. En mostres citològiques 24 (77,4%) no-mutats, 4 (12,9%) mutats i 3 (9,6%) no valorables.

No s'han trobat diferències estadísticament significatives ( $p > 0,05$ ) entre les mostres de biòpsia i citològiques respecte a la presència o no de mutacions, i al percentatge de mostres no valorables.

#### CONCLUSIONS:

1. L'anàlisi de les mutacions d'EGFR en les nostres mostres citològiques és fiable i té un alt rendiment, obtenint resultats similars com els descrits a la literatura.
2. L'estudi d'EGFR en càncer de pulmó es pot fer en tot tipus mostres citològiques: PAAF, BAL, líquid pleural o pericàrdic, etc... sent un procediment poc invasiu i molt útil tant pel diagnòstic com per l'estudi de mutacions en pacients amb CNCP.
3. El percentatge de casos mutats i no mutats d'EGFR obtinguts en mostres citològiques es similar l'obtingut en mostres de biòpsia.
4. Encara que el percentatge de mostres insuficients va ser superior en citologies les diferències no va ser estadísticament significatives. ■

## 5 - CRISTALES DE 2,8-DIHIIDROXIADENINA EN ORINA

Jerez MV; Rodríguez P; Roura M; Villaitodo B; Mateos N; Àvila M

*Hospital Universitari Germans Trias i Pujol*

La litiasis por cristales de 2,8dihidroxiadenina (2,8-DHA) se produce por déficit de la enzima adenina fosforribosiltransferasa (APRT) debido a mutación del gen APRT (16q24.3), que se hereda de forma autosómica recesiva.

Presentamos el caso de un paciente de 49 años obeso y diabético tipo 2 que en 2018 acude a urgencias por dolor lumbar y malestar general. Ingresa por fracaso renal agudo con creatinina de 6mg/dL sin proteinuria ni hematuria. Se realizó ecografía que mostraba ureterohidronefrosis izquierda secundaria a litiasis obstructiva, con posterior colocación de catéter doble J.

Tras nuevo deterioro de la función renal que requirió hemodiálisis y ante la ausencia de cristales de oxalato en la orina, se decidió realizar biopsia renal.

La biopsia renal mostraba depósito de abundantes cristales intratubulares e intersticiales de coloración parduzca que formaban anillos concéntricos y eran negros con la tinción de plata metenamina, siendo compatibles morfológicamente con cristales de 2,8-DHA.

Tras inicio del tratamiento con inhibidores de la xantina deshidrogenasa, se remitió muestra de orina para estudio citológico.

En las extensiones citológicas se observaban abundantes cristales de 2,8-DHA que presentaban morfología esférica y coloración marróncea. Estos cristales eran birrefringentes bajo luz polarizada, mostrando un patrón en Cruz de Malta.

El déficit de APRT es una enfermedad genética limitada al riñón que puede evolucionar a enfermedad renal crónica precisando diálisis y trasplante. Aunque el diagnóstico definitivo se realiza tras confirmación de la mutación, la identificación precoz en las muestras citológicas de orina es clave para el correcto diagnóstico de esta entidad, ya que estos cristales se suelen confundir con urato sódico en el sedimento de orina. ■

## 6 - HISTEROSALPINGOOFORECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA EN MUJER CON HISTORIA DE CARCINOMA MAMARIO BILATERAL Y MUTACIÓN BRCA1, CON DIAGNÓSTICO POSTERIOR DE CARCINOMA SEROSO PERITONEAL PRIMARIO (CSPP) MEDIANTE PUNCIÓN ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA (PAAF)

Rosa Oncins Torres<sup>1</sup>; Javier Martín Herrero<sup>1</sup>; Carlo Bruno Marta<sup>1</sup>; Jesús Florián Gericó<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital de Barbastro, Servicio de Anatomía Patológica;

<sup>2</sup>Hospital de Barbastro, Servicio de Oncología

La presencia de mutaciones deletéreas en los genes del cáncer de mama tipo 1 y 2 (BRCA1 y BRCA2) tiene una influencia decisiva en el desarrollo de diversos tipos de neoplasias, como los cánceres de mama, ovario, trompas y peritoneo.

Para reducir el riesgo se proponen la mastectomía y salpingooforectomía bilateral, en los portadores del gen BRCA. Sin embargo, la efectividad de un tratamiento quirúrgico preventivo no está clara en el desarrollo del cáncer peritoneal. El cáncer peritoneal primario es una neoplasia agresiva que, por la ausencia de una prueba de cribado específica, no suele diagnosticarse en sus etapas iniciales.

Presentamos un caso de una mujer de 45 años con historia de carcinoma mamario bilateral tratado y con mutación del gen BRCA1, que después de practicarse una histerosalpingooforectomía profiláctica sin lesiones histológicas destacables, en su seguimiento por RM, presentó masa espiculada de 46 x 35 x 37 mm en mesocolon transversal. Se le practicó una PAAF, con diagnóstico de carcinoma seroso de alto grado de probable origen peritoneal primario. Fue intervenida mediante exéresis completa de la lesión en epiplón, sin apreciarse lesiones añadidas, con diagnóstico histológico de CSPP de alto grado, con posterior quimioterapia intraperitoneal. Fue reintervenida mediante cirugía citorreductora y parietoplastia abdominal con malla, sin evidencia de enfermedad residual. Actualmente sigue controles y permanece libre de enfermedad.

Un pequeño número de pacientes que se someten a histerosalpingooforectomía profiláctica tienen carcinomas ocultos. La mayoría parecen originarse en las trompas de Falopio, aunque también existen los carcinomas peritoneales primarios. Además de esto, las características histopatológicas y biológicas moleculares sugieren que el carcinoma seroso de las trompas de Falopio y el CSPP realmente representan la misma entidad.

Conclusión: En pacientes con historia de carcinoma mamario, la PAAF de masa peritoneal con una citomorfología característica de carcinoma seroso de alto grado, incluyendo un patrón papilar con WT1, PAX8 positivos y calretinina negativa, es esencial para prevenir el diagnóstico erróneo de metástasis de carcinoma de mama frente a CSPP y asegurar su tratamiento correcto, siendo la PAAF una técnica segura en la detección temprana de estos tumores. ■



## 7 - CARCINOMA APOCRINO DE MAMA

Judit Martínez Luque<sup>1,2</sup>; Ana Bueno Remacha<sup>1,2</sup>; Ismael Medina Castro<sup>1</sup>; Marta Terricabras Carol<sup>1</sup>; Carles Llebaria Puig<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Atrys Health; <sup>2</sup>Centro Medico Teknon

### HISTORIA CLÍNICA:

Mujer de 81 años que presenta un ganglio axilar derecho engrosado y un nódulo en CSE de la mama derecha. Se realiza PAAF del ganglio.

### PROCEDIMIENTO:

Recibimos aguja con escaso material hemático realizando dos extensiones teñidas con Papanicolaou y Diff-Quik®.

En las extensiones se observa fondo sero-hemático con celularidad linfoide y algunas células caracterizadas por núcleos redondeados, ligeramente irregulares e hiper cromáticos, con citoplasmas amplios microvacuolados. Estas células presentan una relación núcleo-citoplasma aumentada y leve atipia.

Dados los hallazgos citológicos, aunque la atipia no era severa, se dio diagnóstico de: CÉLULAS ATÍPICAS SUGESTIVAS DE MALIGNIDAD. Se recomienda realizar BAG de la lesión para una correcta correlación y tipificación.

En el estudio histológico de la lesión mamaria se observan células de características morfológicas similares a las observadas en la extensión citológica, que recordaban a células apocrinas, dando un diagnóstico de: CAMBIOS DE ADENOSIS APOCRINA ATÍPICA, HIPERPLASIA DUCTAL ATÍPICA Y FOCO MICROSCÓPICO PSEUDOINFILTRATIVO, SOSPECHOSO DE CARCINOMA CON RASGOS HISTOCITARIOS/APOCRINOS.

### DISCUSIÓN:

Se decidió realizar estudio inmunohistoquímico sobre extensión citológica para Citoqueratina 8/18 para confirmar la presencia de celularidad epitelial, siendo las células positivas y dando un diagnóstico definitivo de: METÁSTASIS DE CARCINOMA COMPATIBLE CON PRIMARIO MAMARIO.

En el estudio inmunohistoquímico de la BAG de la lesión mamaria se confirmó la presencia de foco infiltrante dando un diagnóstico definitivo de CARCINOMA CON DIFERENCIACIÓN APOCRINA.

### CONCLUSIÓN:

Gracias a la PAAF del ganglio se observaron células epiteliales con leve atipia, de morfología apocrina. Correlacionado estas características con la BAG de la lesión mamaria se pudo confirmar el origen y dar un diagnóstico a la paciente.

Con esto podríamos decir que gracias a la citología pudimos alertar a los clínicos, recoger más muestra y realizar los estudios necesarios para dar un diagnóstico a la paciente. ■

## 8 - CARCINOMA ACINAR DE PÁNCREAS

Ana Bueno Remacha<sup>1,2</sup>; Judit Martínez Luque<sup>1,2</sup>; Eva Torres Rapela<sup>1</sup>; Marta Terricabras Carol<sup>1</sup>; Carles Llebaria Puig<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Atrys Health; <sup>2</sup>Centro Medico Teknon

### HISTORIA CLÍNICA:

Hombre de 61 años que presenta lesiones hepáticas y masa en cuerpo y cola de páncreas, heterogénea, bien delimitada, de 65 mm. Se realiza una ultrasonografía endoscópica con punción con aguja fina.

### PROCEDIMIENTO:

Procedemos a una primera valoración de la muestra mediante el método ROSE durante la Ecoendoscopia obteniendo dos extensiones teñidas con Diff-Quik® valoradas «*in situ*», donde se dijo que había material suficiente para diagnóstico, dos extensiones para Papanicolaou y un tubo con material hemático del que se realizó bloque celular.

En el estudio posterior se observan extensiones de fondo hemático constituidas por abundante celularidad atípica dispuesta en grupos y de forma aislada. Ésta presenta una relación núcleo-citoplasma aumentada, núcleos ovalados ligeramente aumentados de tamaño, cromatina densa con sutil nucleolo. Los citoplasmas son mal delimitados. Se observan ejes fibrovasculares íntimamente ligados a las células atípicas, con marcada dehiscencia.

Dando un diagnóstico de: (Categoría VI, clasificación PSC). POSITIVO PARA CÉLULAS MALIGNAS, COMPATIBLE CON CARCINOMA.

### DISCUSIÓN:

Dados los hallazgos clínicos y citológicos, se realizó estudio inmunohistoquímico para poder tipificar la lesión.

En el estudio inmunohistoquímico, las células atípicas muestran positividad para Citoqueratina 7 y Citoqueratina 19; con negatividad para CD45, CD56, Cromogranina, Sinaptofisina y Hepatocyte (Antígeno específico hepático).

Con esto, se pudo decir que las características observadas y descritas anteriormente sugieren como primera opción diagnóstica un Carcinoma de Células Acinares.

### CONCLUSIÓN:

Estos carcinomas son poco frecuentes y suelen darse en la sexta década de vida de los varones. Son difíciles de diagnosticar por su poca atipia citológica, además, hay que tener en cuenta un diagnóstico diferencial con tumores neuroendocrinos.

En este caso, pudimos correlacionar la imagen citológica con la inmunohistoquímica realizada sobre el bloque celular que nos permitió descartar un tumor primario de hígado, confirmando el origen pancreático. Y dentro de los carcinomas pancreáticos las características morfológicas observadas eran compatibles con un Carcinoma de células acinares. ■

## 9 - SEGUIMENT DE LA CORRELACIÓ CITO-HISTOLÒGICA EN PAAF DE TIROI-DE COM A CONTROL DE QUALITAT

Catalina Padilla Navas; Anna Ferràn Gibert; Ana Belen Moreno García; Joana Gallardo Campos; Anna Falgueras i Sanchez; Carmen Caral Vanaclocha; Neus Combalia Soriano; Maria Rosa Bella Cueto

Servei de Patologia. Parc Taulí Hospital Universitari. I3PT. Univ. Autònoma de Barcelona. Sabadell.

### INTRODUCCIÓ

El seguiment de la correlació citohistològica en punció aspirativa amb agulla fina (PAAF) de tiroide és un element de control de qualitat en citologia, que permet conèixer l'evolució en la freqüència i en els percentatges de malignitat (PM) a les diferents categories diagnòstiques de la classificació de Bethesda, i que pot incidir en les decisions clíniques del Comitè Multidisciplinar.

Els objectius del nostre estudi són analitzar la freqüència dels diagnòstics citològics i els seus PM i riscos de malignitat (RM), i revisar les causes de discordança diagnòstica.

### MATERIAL I MÈTODE

Material: PAAF de tiroide obtingudes entre 1989 i 2020, i les corresponents peces de tiroidectomia en cas de tractament quirúrgic posterior.

Mètode: S'ha determinat el PM anualment de 2015 a 2020 i de manera agrupada de 1989 a 2014; la freqüència de diagnòstic de les categories II a IV de 2015 a 2020; el RM estimat (casos malignes sobre el total de diagnòstics citològics) a les categories II i III de Bethesda en el període 2015-2020 i la relació entre RM estimat i percentatge de diagnòstic anuals per a aquestes categories. Finalment, s'han revisat els falsos negatius entre 2014 i 2020.

### RESULTATS

S'ha establert la correlació citohistològica de 1299 PAAF (Taula 1). S'observen valors elevats i tendència ascendent del PM a la categoria IV, amb estabilitat a la resta, mantenint-se sense variacions significatives les freqüències dels diagnòstics (Taula 2).

El RM estimat per a les categories Bethesda II i III és de 0,7% i 11,4% respectivament en el període 2015-2020. La relació anual entre RM estimat i percentatge de diagnòstics s'ha mantingut estable. (Taula 3).

Analitzats els falsos negatius (8 casos), els factors condicionants han estat la presència d'àrees macrofol·liculars i l'heterogeneïtat de les lesions. Els motius que han portat a la cirurgia han estat el creixement excessiu, els símptomes compressius, o una segona PAAF.

### CONCLUSIONS

L'anàlisi dels diagnòstics citològics i de la correlació citohistològica en PAAF permet observar en el nostre centre una tendència estable a la majoria de variables, destacant únicament un risc de malignitat elevat i ascendent a la categoria IV de Bethesda. ■

## 10 - CARCINOMA ADENOIDE QUÍSTIC. TROBALLA CITOLÒGICA EN EBUS-ROSE

Roura M; Jerez V; Fernández E; Pagès J; Basanta S; Castellà E

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Presentem el cas d'un home de cinquanta-quatre anys amb trastorn nociu de tabac al llarg dels anys que presenta un històric de bronquitis de repetició i pneumònia no especificada. L'any 2018 es visita a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per un episodi d'hemoptisi amb coàgul i preocupació per pèrdua considerable de pes d'uns 12 kg.

Primerament es comença l'estudi d'una possible patologia mitjançant la relització d'un PET en el qual es visualitza una massa al lòbul inferior esquerre i que sembla sospitosa de procés neoforatiu.

Es deriva al servei de Pneumologia per realitzar un Endobronchial Ultrasonography / Rapid On -Site Evaluation (EBUS-ROSE) diagnòstic. Es punxionen seriadament els següents ganglis limfàtics: 4R, 4Rn2, 10R-7n2, 7n4, 2L dels quals també s'obtenen blocs cel·lulars. El diagnòstic és de negativitat a tots aquests ganglis. Posteriorment es punxiona la massa.

Les extensions citològiques obtingudes d'aquesta massa, teinyides amb la tinció de Papanicolau, s'observen abundants glòbuls esfèrics i digitormes hialins de diferents mides que corresponen a membrana basal, envoltats de cèl·lules tumorals. Aquestes són cohesives amb nuclis rodons o ovals, uniformes i hiperromàtics amb escàs citoplasma. Aquestes característiques morfològiques són compatibles amb Carcinoma Adenoide Quístic (CAQ).

El CAQ és una neoplàsia que s'origina majoritàriament a les glàndules salivals, però també, es pot presentar amb menor incidència en altres òrgans com mama, pell, coll uterí, tracte digestiu, glàndules lacrimals, tràquea i al pulmó. Aquest últim estament representa un percentatge molt escàs dins del total de les neoplàsies de pulmó.

### DISCUSSIÓ:

El Carcinoma Adenoide Quístic primari de pulmó és una neoplàsia rara i poc freqüent, amb una incidència d'entre 0,9-2% de totes les neoplàsies de pulmó.

El diagnòstic del tumor, en aquest cas, es va fer gràcies a la realització de la prova EBUS-ROSE de l'estudi de la massa pulmonar. Un cop fet el diagnòstic es va descartar radiològicament l'existència de neoplàsia primària a la glàndula salival per tal d'assegurar que no fos una possible metastasi del tumor. ■

## 11 - ANÀLISI DE LES DISCREPÀNCIES CITO-HISTOLÒGIQUES COM INDICADOR DE CONTROL DE QUALITAT EN PATOLOGIA GINECOLÒGICA. ESTUDI RETROSPECTIU

A. Zanca; E. Mancebo; R.A. De Carvalho; A. Matrero; E. Roldiño; E. López; P. López; N. Gálvez; A. Vidal; I. Català

Servei d'Anatomia Patològica, Hospital de Bellvitge

### INTRODUCCIÓ

El registre de discrepàncies entre citologia cervicovaginal (CCV) i biòpsia cervical posterior (BC) és un indicador postanalític que forma part del control de qualitat del nostre centre. Aquestes discrepàncies es divideixen entre moderades (DM) i severes (DS) i estan relacionades tant amb el diagnòstic positiu/negatiu com amb la diferent gradació de la lesió cito-histològica. De la mateixa manera es classifiquen segons l'impacte del diagnòstic i la repercussió en el maneig de la pacient.

### OBJECTIUS

Analitzar les discrepàncies entre les CCV i les BC i els seguiments posteriors dels casos.

### MATERIAL I MÈTODES

Estudi de les DM i DS registrades entre el la CCV i la BC, amb una diferència màxima de sis mesos, durant el període 2017-2019 (n=71) i l'anàlisi del seguiment posterior, considerant-lo positiu quan hi ha una CCV i/o BC positiva.

Revisió de les CCV discrepants per una citopatòloga i dues citotecnòlogues.

### RESULTATS

Anàlisi de discrepàncies i seguiment posterior (SP):

36 DM:

23 CCV positiva / BC negativa amb 15 casos SP positiu

13 CCV positiva / BC positiva amb 8 casos SP positiu

35 DS:

27 CCV positiva / BC negativa amb 14 casos SP positiu

8 CCV negativa / BC positiva amb seguiment SP

En un 58% de casos CCV positiva / BC negativa el seguiment posterior ha estat positiu.

Revisió de CCV: 64 casos concordants amb el diagnòstic inicial. 7 casos amb canvi de diagnòstic; 3 dels quals de negatiu a positiu; 5 positius amb un diagnòstic positiu diferent.

### CONCLUSIONS

Davant d'un diagnòstic citològic positiu amb biòpsia posterior negativa és pertinent realitzar un seguiment exhaustiu de la malalta, ja que una sola biòpsia negativa no exclou lesió.

La concordança de les revisions de les citologies amb discrepància és molt elevada (>90%).

El registre de les discrepàncies cito-histològiques és un indicador important per assegurar la correcta realització del control de qualitat del diagnòstic citològic. ■

## 12 - CLASSIFICACIÓ BEDI EN ECOGRAFIA DE GANGLI AXIL·LAR EN EL CONTEXT DE CARCINOMA DE MAMA: CORRELACIÓ AMB LA PUNCIÓ ASPIRACIÓ AMB AGULLA FINA (PAAF). LA NOSTRA CASUÍSTICA

Cristina Pariente Conde; Miriam Baqué-Alegre; Miriam Cerdán Tudela; Carolina Haro Haro; Marc Montes Miño; Carme Dinarès Fernández; Margarita Alberola-Ferranti

Hospital Universitari Vall d'Hebron

### INTRODUCCIÓ

La classificació BEDI per a gangli axil·lar (GA) va ser descrita per G.Bedi et al. al 2008. La seva finalitat és categoritzar els GA de pacients amb carcinoma de mama (CM) en benignes, sospitosos o malignes segons les troballes ecogràfiques basades en la morfologia de la cortical. Permet subdividir els GA en 6 categories: 1, nòduls hiperecoics amb còrtex no visible; 2, nòduls hipoecoics amb còrtex inferior a 3mm (ambdós grups es consideren benignes i no es puncionen); 3, nòduls hipoecoics amb còrtex uniforme major de 3mm: considerats benignes però es recomana PAAF; 4, nòduls hipoecoics de còrtex irregular amb lobulacions: es consideren benignes però es recomana PAAF; 5, nòduls focalment hipoecoics amb lobulacions corticals: es consideren sospitosos de malignitat i es recomana PAAF; finalment, la categoria 6 són nòduls totalment hipoecoics que han perdut l'hil: es consideren malignes i es realitza PAAF.

### OBJECTIUS

Revisar les PAAF's de GA en context de CM realitzades al nostre hospital amb ecografia sospitosa segons BEDI i correlacionar els resultat amb el grau BEDI.

Estratificar per risc de malignitat(RM) ( $RM = (\text{Casos positius} / \text{Casos totals categoria BEDI}) \times 100$ ) la nostra casuística.

Donar a conèixer la classificació BEDI.

### MATERIAL I MÈTODES

Es seleccionen retrospectivament 209 PAAF's de GA amb ecografia de pacients amb CM realitzades al nostre hospital entre 2019 i 2020. Es correlaciona el diagnòstic de la PAAF amb l'informe de radiologia on s'especifica la categoria a la que pertany l'adenopatia.

### DISCUSSIÓ

El 41.15% (86/209) dels casos la categoria BEDI ha estat determinada pels radiòlegs a l'informe de l'ecografia i el 58.85% (123/209) no consta.

El RM de la nostra sèrie ha estat el següent: BEDI 3 (3/13) 23.08%, BEDI 4 (10/24) 41.67%, BEDI 5 (14/23) 60.87% i BEDI 6 (10/17) 58.82%. De la categoria BEDI 1 i BEDI 2 no s'ha pogut calcular perquè aquestes es consideren benignes i no es realitza PAAF.

### CONCLUSIONS

El nostre RM ha estat l'esperat: a major categoria BEDI, major RM.

La classificació BEDI és un bon mètode de screening que permet la selecció d'adenopaties sospitoses en pacients candidats a PAAF, per tant, seria recomanable que s'apliqués de forma sistemàtica. ■



### 13 - PUNCIÓ AMB AGULLA FINA (PAAF) DE TUMOR PANCREÀTIC, CONTRIBUTIÓ DE LA CITOLOGIA DAVANT D'UN DIAGNÒSTIC INESPERAT

Xavier Ara Mancebo; Eva Fuentes Camps; Carmen Alborch Gil; Nikaoly Ciriaco Cortés; Isidre Munné Bertran; Susana Ubalde Rizos; Santiago Ramón y Cajal; Maria Carme Dinarès Fernández

Secció de Citologia. Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Vall d'Hebron

#### INTRODUCCIÓ

La patologia de parts toves sol suposar un repte en el diagnòstic citopatològic. Presentem el cas d'una pacient amb una massa pancreàtica orientada com a neoplàsia primària.

#### MÈTODES

Pacient de 45 anys amb antecedents de liposarcoma mixoide a cuixa dreta, tractada amb cirurgia (amb marges lliures), quimioteràpia i radioteràpia adjuvant sense disseminació a distància en el moment del diagnòstic. Als dos anys de seguiment, la TC abdominal detecta una massa de 26 mm de diàmetre hipointensa, septada i hipercaptant a cua de pàncrees, suggestiva de neoplàsia mucinosa papil·lar intraductal. Es realitza PAAF guiada per ecoendoscòpia.

#### RESULTATS

Remeten 10 ml de líquid serós clar i un fragment sòlid brunenc en suspensió. Se'n processen dues extensions citològiques i un bloc cel·lular. Microscòpicament les extensions presenten fons mixoide amb cel·lularitat dispersa de morfologia fusiforme i estrellada, de citoplasma clar, focalment vacuolar i amb nucli perifèric d'aspecte lipoblàstic, i vasos primis ramificats, sense representació de cel·lularitat pròpia de pàncrees. Coneixent l'antecedent tumoral de la pacient, sobre bloc cel·lular realitzem immunohistoquímica MDM2 (negativa) i FISH breakapart del gen CHOP (translocat, com al tumor previ). Aquests resultats, i la morfologia superposable a la del tumor de la cuixa, permeten el diagnòstic de metastasi de liposarcoma mixoide conegut.

#### CONCLUSIONS

Tot i que les metastasis de liposarcoma mixoide no són infreqüents, la seva aparició al pàncrees és excepcional. Aquest cas ressalta el paper de la citologia en el diagnòstic de tumors pancreàtics, tant primaris com metastàsics. Malgrat que, radiològicament i pel pronòstic inicial de la pacient (marges lliures i estudi d'extensió negatiu), el diagnòstic de presumpció era d'un primari, la PAAF fou definitiva per establir el diagnòstic. Això reflecteix la capacitat de la citologia per realitzar tècniques moleculars que permeten confirmar el diagnòstic de metastasi del liposarcoma mixoide, condicionant l'estratègia terapèutica de la pacient. ■

### 14 - LEIOMIOSARCOMA METASTÀSIC A PÀNCREES DIAGNOSTICAT PER PAAF GUIADA PER ECOENDOSCÒPIA DIGESTIVA

Sara Gonzalez-Moya<sup>1</sup>; Marta Serra<sup>1</sup>; Abraham Lozano<sup>1</sup>; Tàmar de la Concepció Martínez<sup>1</sup>; Monder Abu-Suboh<sup>2</sup>; Jordi Temprana-Salvador<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Vall d'Hebron.; <sup>2</sup>Servei d'Endoscòpia Digestiva. Hospital Universitari Vall d'Hebron.

#### INTRODUCCIÓ:

La punció aspiració ecoendoscòpica de pàncrees és una tècnica habitual d'eficàcia demostrada, amb alta sensibilitat i especificitat. Habitualment es diagnostiquen lesions primàries. Presentem un cas excepcional de metastasi pancreàtica d'èstirp no epitelial.

#### CAS CLÍNIC

Pacient de 50 anys amb antecedents d'histerectomia per leiomioma uterí al 2015, amb metastasi pulmonar al 2019, ressecada i amb tractament quimioteràpic. Actualment presenta una lesió a cap de pàncrees que es punxiona per ecoendoscòpia digestiva amb agulla de 22G per via transgàstrica.

#### CITOLOGIA

S'obtenen extensions de fons hemàtic amb cel·lularitat que mostra nuclis ovals i altres allargats, amb escassa atípia. La cromatina és finament granular. Els citoplasmes són inaparents o de morfologia fusiforme. Les cèl·lules apareixen aïllades o formant grups mal definits, amb emmotllament ocasional. Ocasionalment s'observen nuclis aberrants. Es planteja diagnòstic diferencial amb una tumoració mesenquimal, metastasi de leiomioma conegut i tumoració d'èstirp neuroendocrina. Es realitza estudi immunohistoquímic, mostrant negativitat per a marcadors epitelials (CK AE1/AE3 i EMA), negativitat per a marcadors neuroendocrins (cromogranina A i INSM1) i positivitat per a actina de múscul llis i caldesmon. Es diagnostica per tant de metastasi de leiomioma.

#### DISCUSSIÓ

El diagnòstic ecogràfic de la lesió orientava cap a neoplàsia neuroendocrina. La història clínica i els antecedents de la pacient feien sospitar de metastasi. El diagnòstic de leiomioma conegut per ecoendoscòpia i punció aspiració per agulla fina és extremadament infreqüent, i la morfologia d'aquest cas mostra un cert solapament amb altres entitats com les neoplàsies neuroendocrines, tant a l'estudi ecogràfic com citològic. Els marcadors immunohistoquímics realitzats a partir de la història clínica han resultat essencials pel diagnòstic.

#### CONCLUSIÓ

La punció aspiració endoscòpica ecoguiada ens demostra una gran utilitat inclús per a diagnòstics poc habituals, d'èstirp diferent a l'epitelial.

El «Rapid On Site Evaluation» ha estat determinant per a l'obtenció de suficient material per a realitzar els estudis immunohistoquímics necessaris per a arribar al diagnòstic de forma concloent. Disposar d'una bona informació clínica és essencial per a realitzar un bon diagnòstic citològic. ■

## 15 - CITOLOGIA DE LÍQUID PERICÀRDIC. ANÀLISI DESCRIPTIVA D'UNA SÈRIE DE 283 CASOS DURANT UN PERÍODE DE 20 ANYS.

Rosa Belén García-Chamón Brígido<sup>1,2</sup>; Diego Olabarri Salazar<sup>1</sup>; Berta Bella Burgos<sup>1,2</sup>; Mercedes Solórzano González<sup>1,2</sup>; Alex Arrieta Legorburu<sup>1,2</sup>; Marbeth Janeth Martínez Reyes<sup>1,2</sup>; Luis García Ortiz<sup>1</sup>; Maria Rosa Escoda Giralt<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Parc Taulí Hospital Universitari; <sup>2</sup>Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona

### INTRODUCCIÓ.

L'avaluació citològica dels líquids pericàrdics té com a principal objectiu determinar l'etiologia, ja que l'embassament pericàrdic pot estar provocat per múltiples condicions, principalment infeccions i neoplàsies en estadi avançats (per continuïtat o disseminacions per via limfàtica o hematògena), i menys freqüentment, per malalties primàries cardíques i radioteràpia toràcica, entre altres. El nostre objectiu és classificar els líquids pericàrdics segons l'etiologia, fent especial èmfasi en els diagnòstics de malignitat.

### MATERIAL I MÈTODES.

Anàlisi retrospectiva d'una sèrie consecutiva de 283 citologies de líquids pericàrdics estudiats al nostre servei entre gener de 2001 i gener de 2021.

### RESULTATS.

Del total de 283 citologies estudiades, tan sols 2 (0.7%) són material insuficient per a diagnòstic; de la resta, 38 (13.4%) corresponen a material hemàtic acel·lular, 177 (62.5%) a negatiu per a cèl·lules malignes, 12 (4.2%) a cèl·lules mesotelials reactives, 3 (1.1%) a cèl·lules atípiques, 2 (0.7%) a cèl·lules atípiques sospitoses de malignitat, 48 (17.3%) a positiu per a cèl·lules malignes i 1 cas compatible amb timoma.

De les 48 citologies positives, 36 corresponen a tumors primaris d'origen pulmonar (31 adenocarcinomes, 4 carcinomes poc diferenciat no cèl·lula petita i 1 carcinoma escamós), 4 neoplàsies hematològiques (1 limfoma B de cèl·lula gran, 1 LLC, 1 mieloma i 1 amb presència de formes blàstiques), 3 carcinomes ductals de mama, 2 carcinomes d'origen no filiat, 1 adenocarcinoma d'origen no filiat, 1 carcinoma tímic i 1 mesotelioma (d'origen pleural, disseminat).

### CONCLUSIONS.

Un 17% dels casos de la nostra sèrie corresponen a líquids pericàrdics malignes. El càncer de pulmó és la principal causa de malignitat, sent l'adenocarcinoma el subtipus histològic més freqüent, amb 31 casos (64.6%). Cap cas correspon a tumor primari pericàrdic. L'estudi citològic del líquid pericàrdic és una eina útil, sobretot pel diagnòstic de processos malignes, i si es té en compte la informació clínica i l'estudi immunohistoquímic, sovint es pot orientar l'origen del tumor, i d'aquesta manera, ajudar en el maneig clínic i terapèutic del pacient. ■

## 16 - IMPACTE DE LA PANDÈMIA PER CORONAVIRUS (COVID-19) A LA CITOLOGIA. UNA PERSPECTIVA A L'HOSPITAL VALL D'HEBRON

Abraham Lozano; Miriam Baqué-Alegre; Cristina Pariente Conde; Jordi Temprana-Salvador; Francesc Garcia-Fouz

Hospital Universitari Vall d'Hebron

### INTRODUCCIÓ

En la crisi provocada per la pandèmia de COVID19, els hospitals es van dedicar, gairebé en exclusiva, a l'atenció de malalts COVID desprogramant cirurgies i proves diagnòstiques per a la detecció del càncer. Segons dades del departament de sanitat el nombre de diagnòstics de càncer a Catalunya, coincidint amb el confinament total, es va reduir un 37,9%.

Vall d'Hebron ha estat l'hospital que ha rebut l'impacte més fort de la primera onada de l'epidèmia i ha comportat una adequació estructural i funcional del departament de citologia, adoptant procediments de seguretat més estrictes.

### MÈTODE

Aquest estudi informa sobre l'activitat de laboratori de citologia del servei d'Anatomia Patològica de l'hospital Vall d'Hebron durant la pandèmia, comparant entre els anys 2018, 2019 i 2020. A més a més, per a avaluar en què es diferenciava el període extraordinari d'estat d'alarma (març-juny) d'un període normal, es van comparar les dades del mateix període dels dos anys previs.

### RESULTATS

S'observa una disminució global de l'activitat durant 2020 respecte 2019 del 45,5%, amb una disminució de PAAF del 24,4%, de citologia general del 20,3%, i el màxim d'impacte, a la citologia ginecològica amb una disminució del 51,0%.

Durant l'estat d'alarma s'observa una disminució global del 71,5% sobre tot a expenses de citologia ginecològica, sent aquesta del 77,7%.

S'observa una baixada sistemàtica molt pronunciada al mes d'agost, i una altra menys marcada al desembre dels anys estudiats (2018-19-20).

### CONCLUSIONS

Durant la primera onada de la pandèmia el major impacte s'ha detectat en els nous diagnòstics (biòpsies i citologies amb diagnòstic de càncer/primeres consultes), s'estima que un gran nombre de pacients amb càncer no han estat diagnosticats o han estat diagnosticats tard. En el nostre hospital, l'impacte majoritari ha estat provocat per la davallada de la citologia de cribratge ginecològica, atribuïble a la sobrecàrrega laboral i tancament dels centres d'atenció primària. ■

## 17 - POT LA CITOLOGIA AJUDAR-NOS EN EL DIAGNÒSTIC DE TUMORS RENALS? CORRELACIÓ CITO-HISTOLÒGICA DE TUMORS RENALS ESTUDIATS ENTRE 2016 I 2021

Alejandro Lozano; Gianni Ippoliti; Maria Pané; Eider Rodiño; Enric Condom; Jan Bosch; Isabel Català

Hospital Universitari de Bellvitge

### INTRODUCCIÓ

La tipificació prequirúrgica de tumors renals (TR) permet detectar pacients tributaris de maneig conservador, evitant cirurgies innecessàries o limitant-ne l'agressivitat. En el nostre medi, l'ús de la punció aspiració amb agulla fina (PAAF) està poc estès i l'experiència en el diagnòstic citològic de tumors renals és limitada.

### OBJECTIU

Revisar els patrons citomorfològics dels tumors renals, analitzar la concordança cito-histològica i avaluar la utilitat de la citologia en l'estudi preoperatori.

### MATERIAL I MÈTODES

S'obtingueren extensions citològiques per rascat de les peces de resecció de 53 TR extirpats al nostre centre entre 2016-2021. Les citologies (tenyides amb Diff-Quik® i Papanicolaou) foren revisades per un uropatòleg, un citotecnòleg i un resident i s'emeté un diagnòstic citològic que es comparà amb el diagnòstic histològic emès a la peça quirúrgica, avaluant la concordança diagnòstica.

### RESULTATS

Els 53 casos revisats, (36 homes; 17 dones; edat mitjana 65 anys) correspongueren a 8 tipus histològics diferents (veure gràfica). La correlació cito-histològica fou del 92,45% (49/53 casos).

El diagnòstic d'OR i ChRCC coincidí en tots els casos excepte en 3 (2 amb característiques barrejades i un cas poc representatiu de CCRCC que és va a interpretar com a OR). El quart cas discrepant corresponia a un MTSCC d'alt grau la citologia del qual s'interpretà com CCRCC d'alt grau. S'identificaren canvis sarcomatoides/rabdoides (5/5), patró papil·lar (6/6), imatges de pseudorosets en OR (4/10), cèl·lules gegants multinucleades tumorals (2), emperipolesis (1) i canvis quístics (cristalls de colesterol i macròfags), evidenciats també a la biòpsia.

### CONCLUSIONS

La citologia és una eina potencialment útil per al maneig dels tumors renals. La correlació citohistològica és elevada i permet distingir lesions malignes de lesions benignes o de baix grau amb elevada seguretat. En tumors oncolítics la citologia és de gran ajuda quan les extensions són prou representatives i estan ben processades, essent particularment útil la tinció de Papanicolaou.

En harmonia amb altres investigadors, creiem que l'estudi citològic de tumors renals pot ajudar en el maneig clínic.



**PREMI AL MILLOR PÒSTER**

## 18 - VALOR DEL ROSE EN RASPALLATS BRONQUIALS: CONCORDANÇA ENTRE EL DIAGNÒSTIC CITOOLÒGIC I LA BIÒPSIA EN LESIONS VISIBLES I NO VISIBLES A LA BRONCOSCÒPIA

Nadia Espejo-Herrera<sup>1</sup>; Lidia Méndez<sup>2</sup>; Rosa López-Lisbona<sup>2</sup>; Marta Díez-Ferrer<sup>2</sup>; Andrea Feu-Llauradó<sup>1</sup>; Alejandro Lozano<sup>1</sup>; Alexandra Matrero<sup>1</sup>; Alba Zanca<sup>1</sup>; Àngels Hereu<sup>1</sup>; Nuria Baixeras<sup>1</sup>; Roger Llatjós<sup>1</sup>; Isabel Català<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Hospitalet de Llobregat; <sup>2</sup>Servei de Neumologia Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Hospitalet de Llobregat.

### INTRODUCCIÓ

Per millorar el diagnòstic de les lesions pulmonars perifèriques es disposa de broncoscopis amb diferents calibres i de l'ecobroncoscòpia radial. Tot i així, en les lesions no visibles endobronquialment, cal decidir entre realitzar només raspallat bronquial o també biòpsia bronquial a cegues. El diagnòstic citològic ràpid «on-site» (ROSE) dels raspallats pot ajudar en aquesta decisió. La concordança entre els diagnòstics del ROSE, el citològic definitiu dels raspallats i el de la biòpsia bronquial ha estat analitzada en pocs estudis i pot diferir entre lesions visibles i no visibles per broncoscòpia, així com segons el tipus d'instrument utilitzat. L'objectiu d'aquest estudi és determinar la concordança mencionada en les mostres de raspallats bronquials obtingudes al nostre hospital entre gener de 2019 i 2020.

### MATERIAL I MÈTODES

- Revisió retrospectiva dels diagnòstics ROSE, citològic definitiu dels raspallats bronquials i de la biòpsia concomitant, realitzats durant el període esmentat (n=85). Determinació de la concordança dels diagnòstics ROSE-citològic definitiu (CRC) i citològic definitiu-biòpsia (CCB).

- Comparació de la CRC i CCB per tipus de lesió (visible /no visible) i per tipus d'instrument broncoscòpic utilitzat.

### RESULTATS

-Lesions no visibles: 35.3% (n=30). Instrument broncoscòpic: convencional: 10.0% (n=3), fi: 50.0% (n=15), ultrafi: 20.0% (n=6) i radial: 20.0% (n=6). CRC: 93.3% (n=28). CCB: 73.3% (n=22). Els casos estudiats per ecobroncoscòpia radial (n=6) van mostrar la CCB més alta (100%), però no van diferir significativament per tipus d'instrument utilitzat (chi2 p=0.279).

-Lesions visibles: 64.7% (n=55). Instrument broncoscòpic: convencional: 43.6% (n=24), fi: 40.0% (n=22), ultrafi: 16.4% (n=9). CRC: 80.0% (n=44). CCB: 73.3% (n=22).

-La CRC i la CCB no van diferir significativament entre lesions visibles-no visibles (chi2 p=0.103 i p=0.952).

### CONCLUSIONS

La realització de ROSE en raspallats bronquials pot ser útil per determinar el maneig del malalt als gabinets d'ecobroncoscòpia.

En aquesta sèrie, la concordança observada entre el ROSE, diagnòstic citològic definitiu i de la biòpsia és alta. Les lesions no visibles representen més d'un terç de les estudiades i la CCB és similar a la observada en les lesions visibles, independentment del tipus d'instrument broncoscòpic utilitzat. Cal verificar aquests resultats en futurs estudis més nombrosos. ■



## 19 - VALOR DE LA RAPID ON-SITE EVALUATION (ROSE) EN EL DIAGNÒSTIC CITOLÒGIC DEL NÒDUL TIROÏDAL

Carmela Iglesias Felip; Susana Ubalde Rizos; Marta Serra Riba; Sara González Moya; Jenifer Román Ruiz; Carles Zafón Llopis

Hospital Universitari Vall d'Hebron

### INTRODUCCIÓ

La implementació de la ROSE permet un diagnòstic provisional sobre la qualitat del material citològic, orientant l'ecografista sobre la necessitat d'obtenir nova mostra i amb l'objectiu d'optimitzar el diagnòstic.

### OBJECTIU

Analitzar l'impacte de la implementació de la ROSE a la PAAF tiroïdal.

### MÈTODE

Es comparen dues sèries triennals, prèviament i posterior a la implementació de la ROSE. La PAAF és realitzada per un/a ecografista i el processament citològic i la ROSE per un/a citotècnic/a.

### RESULTATS

La mostra global inclou 3080 PAAF: 2113 fetes 1578 pacients (82% dones; 59±15 anys) del trienni 2014-2016 (període pre-ROSE) i 967 fetes a 736 pacients (79% dones; 58±15 anys) del trienni 2018-2020 (període ROSE). S'observen diferències en la distribució de les categories Bethesda entre ambdós períodes ( $p < 0,001$ ), motivades per la disminució de Bethesda 1 en el període ROSE respecte el pre-ROSE (18% enfront 38%,  $p < 0,001$ ). S'observa diferència en les repuncions entre el període pre-ROSE i el període ROSE (38% enfront 27%,  $p < 0,001$ ).

En 307 (32%) de les PAAF del període ROSE, s'informà de «suficient», en 99 (10%) d'«insuficient», en 342 (35%) es desconeix la informació emesa, en 73 (7%) no es realitzà ROSE i en 146 (15%) se'n desconeixen dades. Si analitzem les PAAF amb informació ROSE coneguda (no feta, «suficient», «insuficient»), el percentatge de Bethesda 1 en el grup sense ROSE és del 31%, del 12% quan és «suficient» i del 35% quan és «insuficient» ( $p < 0,001$ ). Per a les 406 PAAF on s'ha fet ROSE, independentment del resultat els Bethesda 1 suposen un 17% (12% pels «suficients» enfront 35% pels «insuficients»,  $p < 0,001$ ). L'anàlisi restringida al 2020, amb recollida sistemàtica de la informació de la ROSE, demostra un percentatge de Bethesda 1 del 4,9% en les ROSE «suficient» i del 51% en les ROSE «insuficient».

### CONCLUSIONS

La implementació del ROSE a la PAAF tiroïdal millora el diagnòstic i redueix les repuncions. Un percentatge baix de les ROSE «suficients» acaben sent Bethesda 1 i 2/3 de les ROSE «insuficients» seran PAAF diagnòstiques. La recollida sistemàtica del resultat de la ROSE i una corba d'aprenentatge consolidada milloren significativament els resultats en la nostra sèrie.



## PREMI A LA MILLOR COMUNICACIÓ ORAL

## 20 - LIMFOMA ANAPLÀSTIC DE CÈL·LULES GRANS ASSOCIAT A IMPLANTS MAMARIS. DIAGNOSTICAT PER CITOLOGIA

Mireia Giménez; Miguel Ángel Roldán; Mari Carmen Abillá; Sheila Vázquez; Jorge López

Logopat S.L. Departament de citologia. Esplugues de Llobregat. Barcelona

### CAS CLÍNIC

Dona de 42 anys portadora d'implants mamaris de superfície llisa, des de l'any 2013. Al gener de 2021 ingressa per presentar un augment de volum a la mama dreta. Clínicament es detecta acúmulo de líquid periprotèsic. Es realitza PAAF del líquid.

### ESTUDI CITOLÒGIC

Les extensions citològiques (1 Papanicolaou, 1 Diff-Quik®) presenten abundant cel·lularitat limfoide polimorfa predominantment de cèl·lules grans amb marcat pleomorfisme, algunes de citoplasma dens i nuclis ocasionalment excèntrics, alguns amb forma de ferradura. Presenten cromatina densa i membrana nuclear irregular. S'observa un fons amb restes cel·lulars i apoptosi. Es realitza estudi immunocitoquímic que resulta positiu per a CD30 i negatiu per a queratina AE1/AE3 i ALK.

El resultat de l'estudi citològic va ser positiu per a cèl·lules malignes compatible amb limfoma anaplàstic de cèl·lules grans associat a implants mamaris.

L'estudi histològic paral·lel de les càpsules periprotèsiques no detecta evidència de lesió. S'informen infiltrats limfocitaris mixtes, B i T, de característiques reactives.

### DISCUSSIÓ

El limfoma anaplàstic de cèl·lules grans associat a implants mamaris (LACG-AIM) és un tipus de limfoma no-Hodgkin de cèl·lules T poc freqüent que, habitualment, es manifesta com un seroma periprotèsic, i que en general es tracta amb èxit amb la retirada de l'implant.

Des que va ser descrit per primer cop al 1997 fins al 2020, la FDA reporta 733 casos i 36 èxits. D'aquests, 209 casos eren implants llisos. L'interval entre la col·locació del implant i l'aparició del LACG és d'entre 7 i 10 anys.

La majoria d'estudis relacionen el tipus de superfície de l'implant amb l'aparició del limfoma, essent més alt risc en els de superfície texturitzant enfront als de superfície llisa.

El tractament quirúrgic és la retirada dels implants i exèresi de les masses associades, pocs casos necessiten quimioteràpia.

### CONCLUSIONS

Es important conèixer aquesta infreqüent entitat ja que, el seu diagnòstic possibilita un tractament òptim com es l'exèresi dels implants.

La citologia és important en aquests tipus de limfoma; permet realitzar tècniques immunocitoquímiques necessàries pel seu diagnòstic vist que, en molts casos no s'evidencia histològicament. ■

## 21 - IMPACTE DE L'ESTUDI DE LA MUTACIÓ BRAFV600E EN LES PUNCIONS TIROÏDALS AMB DIAGNÒSTIC CITO LòGIC INDETERMINAT

Eva Fuentes Camps<sup>1</sup>; Marta Serra Riba<sup>1</sup>; Judit Blavi Torres<sup>1</sup>; Cristina Pariente Torres<sup>1</sup>; Sheila Carrasquer Ferrer<sup>1</sup>; Carmen Alborch Gil<sup>1</sup>; Xavier Ara Mancebo<sup>1</sup>; Javier Hernández Losa<sup>2</sup>; Carles Zafón Llopis<sup>2</sup>; Carmela Iglesias Felip<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Secció Citologia. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Vall d'Hebron; <sup>2</sup>Servei Endocrinologia. Hospital Vall d'Hebron; <sup>3</sup>Secció Biologia Molecular. Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Vall d'Hebron

### INTRODUCCIÓ:

La mutació BRAFV600E s'observa en aproximadament la meitat dels carcinomes papil·lars de tiroide (CP). Sembla associar-se a major agressivitat, esdevenint un factor pronòstic. A la nostra institució realitzem, quan la mostra ho permet, l'estudi mutacional mitjançant PCR a totes les citologies indeterminades o diagnòstiques de CP.

### OBJECTIU:

Valorar l'impacte de l'estudi de la mutació BRAFV600E en les PAAF tiroïdals amb citologia indeterminada.

### MATERIAL I MÈTODE:

Es recull la sèrie de PAAF tiroïdals indeterminades en l'interval 2013-2020 amb estudi molecular valorable. S'avalua l'impacte del resultat molecular en el diagnòstic definitiu i en l'abordatge terapèutic. En cas de cirurgia posterior, s'analitza la histologia definitiva (AP).

### RESULTATS:

L'interval 2013-2020 inclou un total de 4195 PAAF tiroïdals, 342 (8%) de les quals amb citologia indeterminada [177(52%) Bethesda III; 111(32%) Bethesda IV; 54(16%) Bethesda V]. En 77/342 (22,51%) s'obté un resultat molecular valorable [33(19%) dels Bethesda III; 15(14%) dels Bethesda IV; 29(54%) dels Bethesda V,  $p < 0,0001$ ]. 17/77 casos (22%) van resultar mutats [2/33 (6%) dels Bethesda III; 2/15 (13%) dels Bethesda IV; 13/29 (45%) dels Bethesda V,  $p < 0,001$ ]. Dels 17 Bethesda III operats, els 2 BRAFV600E mutats varen ser candidats a tiroïdectomia total (TT) amb gangli sentinella (GS). La resta correspongueren a 12 hiperplàsies (H), 1 adenoma fol·licular, 1 carcinoma fol·licular (CF) i 1 carcinoma medul·lar. Dels 14 Bethesda IV operats, els 2 BRAFV600E mutats van ser candidats a TT i TT+GS respectivament. La resta foren 6 malignes (4 CP, 1 CF, 1 carcinoma poc diferenciat), 1 tumor de potencial incert i 5 H. Els 24 Bethesda V operats correspongueren a 10/13 BRAFV600E mutats, 7 CP no mutats i 7 AP benignes (5 H, 1 tiroïditis i 1 tumor trabecular hialinitzant). En els 14 BRAFV600E mutats operats de la sèrie es verificà el CP. ■

### CONCLUSIONS:

La implementació de l'estudi mutacional BRAFV600E a les citologies indeterminades permet millorar-ne la precisió diagnòstica, podent assumir en cas de mutació un diagnòstic inequívoc de CP que permeti un abordatge quirúrgic òptim. Malgrat això, el fet que la mutació no s'observi en tots els CP ni en d'altres carcinomes tiroïdals en limita el benefici. ■

## 22 - SISTEMA INTERNACIONAL PER A REPORTAR ELS LÍQUIS SEROSOS EN CITOPATOLOGIA: RECLASSIFICACIÓ DE 520 CASOS DE LÍQUIDS PLEURALS, ASCÍTICS I PERICARDÍACS

Carmen Alborch Gil; Judit Blavi Torres; Abraham Lozano Figueres; Xavier Ara Mancebo; Eva María Fuentes Camps; Susana Ubalde Rizos; Tamara de la Concepción Martínez; Jordi Temprana-Salvador; Santiago Ramón y Cajal Agüeras; Maria Carme Dinarès Fernández

Secció de Citologia. Servei d'Anatomia Patològica, Hospital Universitari Vall d'Hebron

### INTRODUCCIÓ

Els vessaments serosos són mostres freqüents en el laboratori de citologia que s'han informat segons la terminologia emprada per cada patòleg i centre. El Sistema Internacional per a reportar els líquids serosos (TIS) publicat el 2020 té el propòsit d'unificar i millorar el consens en el diagnòstic d'aquestes mostres. Proposa cinc categories diagnòstiques: I No diagnòstic, II Negatiu, III Atípia de significat incert, IV Sospitós de malignitat, i V Maligne. L'objectiu d'aquest estudi és classificar tots els vessaments serosos rebuts en un any al nostre centre segons aquestes categories i validar-ne la seva utilitat.

### MATERIAL I MÈTODES

Al 2016, al nostre servei es van diagnosticar 520 líquids: 253 pleurals, 232 ascítics i 36 pericardíacs. S'ha revisat l'informe del diagnòstic i s'han classificat segons la terminologia TIS.

### RESULTATS

Reclassificació: a categoria I 1 cas (0.19%) amb diagnòstic previ de material insuficient; a categoria II 413 casos (79.4%) amb diagnòstic previ de negatiu per malignitat (104), infiltrat inflamatori, agut, crònic o mixta (309); a categoria III, 8 casos (2.4%) amb diagnòstic previ d'atípia d'origen indeterminat (7) i d'inflamació crònica (1); a categoria IV 4 casos (0.7%) amb diagnòstic previ d'atípia (2) i sospitosos de malignitat (2); a categoria V 94 casos (18%) tots amb diagnòstic previ de maligne.

### CONCLUSIONS

En la nostra casuística la classificació TIS només ha tingut impacte en la categoria III i IV: en total 3 casos. Un diagnosticat com a inflamació crònica amb atípies degeneratives que no permetien valorar correctament la mostra i classificuem a la categoria III, i dos diagnosticats com atípia de significat incert, que per la poca representació de la cel·lularitat atípica no permetien un diagnòstic conclouent de malignitat i classificuem a la categoria IV (SFM). Aquest tres casos presentaven diagnòstics descriptius que poden confondre al clínic. Creiem que la nova terminologia és útil, permetrà estandaritzar els diagnòstics, reduir la variabilitat interobservador de les mostres de líquids serosos i alhora aportar diagnòstics més concisos, clars i intel·ligibles als facultatius sol·licitants de l'estudi. ■

## 23 - ESTUDI DE VALIDACIÓ DEL TEST INMUNOHISTOQUÍMIC DE PD-L1 (SP263) EN MOSTRES CITOLÒGIQUES

Lara Pijuan<sup>1</sup>; Ivonne Vázquez<sup>1</sup>; Emilia Romero<sup>1</sup>; Amparo Quiñonero<sup>1</sup>; Susana Calvo<sup>1</sup>; Imma Soler<sup>1</sup>; Valeria Chimbora-zo<sup>1</sup>; Roberto Chalela<sup>2,5</sup>; Jordina Santos<sup>1</sup>; Xènia Riera<sup>1</sup>; Monica Bautista<sup>1</sup>; Karys Khilzi<sup>2</sup>; Ariadna Calvo<sup>1</sup>; Beatriz Casado<sup>1</sup>; Victor Curull<sup>2,5</sup>; Alberto Rodríguez-Fuster<sup>3</sup>; Rafael Aguiló<sup>3</sup>; Edurne Arriola<sup>4</sup>; Tania Gonzalez<sup>1</sup>; Belén Lloveras<sup>1</sup>; Albert Sánchez-Font<sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. Barcelona.; <sup>2</sup>Servei de Pneumologia. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar, UAB, CIBERES, ISCIII. Barcelona.; <sup>3</sup>Servei de Cirurgia Toràcia. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. Barcelona.; <sup>4</sup>Servei de Oncologia. Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. Barcelona.; <sup>5</sup>IMIM, Hospital del Mar Medical Research Institute.

### INTRODUCCIÓ

Per al tractament dels pacients amb càncer de pulmó de cèl·lula no petita (CPCNP) en estadis avançats és fonamental disposar de mostra suficient per estudis moleculars i immunohistoquímics, especialment la determinació de PDL-1. Si bé la biòpsia és la mostra òptima, de vegades aquesta és insuficient o la seva obtenció suposa un risc addicional. Emprar mostres citològiques pot incrementar el rendiment de la broncoscòpia i reduir les complicacions.

### OBJECTIU

Avaluar l'expressió de PD-L1 en cèl·lules tumorals en mostres citològiques obtingudes durant procediment endoscòpic i en realitzades en peces de resecció quirúrgica per analitzar el grau de concordança amb el seu homòleg histològic (biòpsia bronquial, bloc cel·lular o peça quirúrgica).

### MATERIAL I MÈTODES

S'han analitzat retrospectivament 52 extensions citològiques de CPCNP (26 d'endoscòpia: raspallats bronquials y PATb i 26 extensions citològiques de peça operada). Totes tenien un mínim de 50 cèl·lules tumorals, esteses en portes SuperFrost, fixades en alcohol de 96<sup>o</sup>, tenyides en Papanicolaou i posteriorment amb PD-L1 (SP263).

Cada citologia tenia un homòleg histològic (bloc cel·lular, biòpsia bronquial o peça quirúrgica) que hauria estat tenyit amb Hematoxilina-eosina i PD-L1 (SP263).

S'ha avaluat el percentatge de cèl·lules tumorals positives per PD-L1 en ambdós grups.

### RESULTATS

Dels 52 casos, tant en les mostres citològiques com en el grup de bloc cel·lular o biòpsia hi ha 26 (50%) amb expressió negativa de PD-L1 (valors de 0 a <1), 13 (25%) amb expressió de 1 a 49 % i 13 (25%) amb expressió de >50 %.

44 casos han sigut concordants (85 %) i 8 discordants (15 %) indicant una alta concordança de Kendall amb un coeficient  $\tau = 0,791$  ( $p < 0,0001$ ). Les discordances en el grup de raspallats bronquials y PATb eren 3 i anaven a favor de poder fer un tractament en primera línia. Les altres 5 discordances són en el grup de peces quirúrgiques (2 amb pèrdua de tractament i 2 amb possibilitat d'una segona línia enlloc de primera).

### CONCLUSIONS

És possible realitzar la determinació i quantificació de PD-L1 en mostres citològiques i incloure-ho en la pràctica habitual.

Facilita l'accés al tractament amb immunoteràpia a pacients sense mostra histològica. ■

## 24 - DIAGNÒSTIC DE CÈL·LULES GLANDULARS ATÍPIQUES A CITOLOGIA CERVICOVAGINAL: ESTUDI RETROSPECTIU AMB CORRELACIÓ HISTOLÒGICA I DETERMINACIÓ DE L'HPV

Danna Janeth Mora Flórez<sup>1,2</sup>; Maria Victoria Huerta Anaya<sup>1,2</sup>; Yaiza Martín González<sup>1</sup>; Gloria Oliveras<sup>1</sup>; Maria Hernandez Salleras<sup>1</sup>; Berta Serrano Jofre<sup>1</sup>; Carmen Amalia Vázquez Dongo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital universitari Dr Trueta de Girona; <sup>2</sup>Hospital Santa Caterina de Salt

### INTRODUCCIÓ:

Cèl·lules glandulars atípiques (AGC) és el terme citològic per classificar les cèl·lules glandulars (endocervicals o endometrials) amb canvis molt pronunciats per ser inflamatoris o reactius, però no classificables com a malignes. Segons la literatura, 25% dels casos són positius pel virus del papil·loma (HPV). Aproximadament, 50% dels casos AGC HPV+ estan associats amb lesió escamosa d'alt grau (HSIL) i a adenocarcinomes (ADK) endocervicals. Els AGC HPV- (<5%) s'associen més amb càncer d'origen endometrial o extrauterí, o a condicions reactives com a pòlips endometrials o endocervicals.

### MATERIALS I MÈTODES:

Es van revisar les citologies cervicovaginals, període 2015-2020, i van ser seleccionats els casos diagnòsticats amb AGC, per a realitzar un estudi retrospectiu amb correlació del resultat de l'HPV i la histologia, en comparació amb la literatura.

### RESULTATS:

De 69.963 citologies es van diagnosticar 76 AGC en 67 dones d'entre 26-77 anys. En 56 casos, es va realitzar la determinació de l'HPV: 15 (26,8%) positius, 40 (71,4%) negatius i 1 no valorable. Dels positius, posteriorment se'n va realitzar biòpsia a 14, sent 3 negatives i 11 positives (5 HSIL i 6 ADK). De 40 casos HPV-, es van realitzar biòpsies en 34, sent 24 negatives i 10 positives (4 HSIL, 3 ADK endometrials i 3 ADK endocervicals).

Dels 48 casos amb correlació citològica/HPV/histològica: 12,5% (6/48) van ser AGC/HPV+/biòpsia+ per ADK i 6,25% (3/48) AGC/HPV+/biòpsia-. Per altra banda, 50% (24/48) van ser AGC/HPV-/biòpsia- i 12,5% (6/48) AGC/HPV-/biòpsia+ per ADK. En els 54 casos biopsiats (6 dels quals sense determinació d'HPV) per AGC, 10 presentaven només HSIL a la histologia.

### CONCLUSIÓ:

Un seguiment adequat en un diagnòstic citològic d'AGC és important. La nostra incidència d'AGC amb HPV+ concorda amb la literatura: 26,8% respecte al 25% descrit. Un diagnòstic citològic d'AGC més un HPV+ presenta un valor predictiu alt de lesió; no obstant això, fins a un 20,5% d'AGC HPV- presenten una biòpsia positiva per a lesió glandular. I malgrat que AGC faci referència a lesió glandular, trobem un 18,75% de lesions escamoses d'alt grau, que podrien ser degudes a lesions escamoses amb extensió glandular o a una imprecisió diagnòstica. ■



## 25 - CORRELACIÓ CITO-HISTOLÒGICA DEL SISTEMA BETHESDA DE TIROIDE EN LA NOSTRA INSTITUCIÓ

Maria Hernández Salleras<sup>1</sup>; María Victoria Huerta Anaya<sup>1,2</sup>; Emma Hernández Pérez<sup>1</sup>; Danna Janet Mora Florez<sup>1,2</sup>; Yaiza Martín González<sup>1</sup>; Carmen Amalia Vásquez Dongo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Univeritari Dr Josep Trueta de Girona; <sup>2</sup>Hospital Santa Caterina de Salt

### INTRODUCCIÓ

El Sistema Bethesda de Tiroide associa un risc de malignitat i maneig clínic a cada categoria, essent els percentatges de malignitat esperats per la categoria II: 0-3%; III: 10-30%, IV: 25-40%, V: 50-75% i VI: 97-99%. Aquest estudi pretén avaluar si se supera el percentatge màxim recomanat de mostres diagnosticades com a categories III (7-10%) i V (3%) i comparar els riscos de malignitat del nostre centre respecte als descrits al Sistema Bethesda de Tiroide (2a edició).

### MATERIAL I MÈTODES

Es van revisar les PAAF tiroïdals entre els anys 2016 i 2019 i van ser seleccionats els casos diagnosticats com a categories II, III, IV, V i VI amb diagnòstic definitiu histològic per obtenir el risc de malignitat. Per avaluar sensibilitat, especificitat i valor predictiu positiu es va considerar: PAAF categoria II amb histologia benigna (Veritables Negatius) i amb histologia maligna (Falsos Negatius); les categories V i VI amb histologia maligna (Veritables Positius) i histologia benigna (Falsos Positius).

### RESULTATS

De 1545 PAAF: 787 (51,6%) van ser diagnosticades com a categoria Bethesda I: Insuficient; 572 (37,5%) Bethesda II: Benigne; 75 (4,9%) Bethesda III: Atípia indeterminada; 35 (2,3%) Bethesda IV: Neoplàsia fol·licular; 24 (1,6%) Bethesda V: Sospitós de malignitat; 31 (2%) Bethesda VI: Maligne. Dels 661 casos categoritzats com Bethesda II, III, IV, V i VI, 172 (26%) presentaven correlació histològica. Els percentatges de malignitat foren: Bethesda II: 7,9% (6/76), Bethesda III: 33% (13/40), Bethesda IV: 22% (5/23); Bethesda V 86% (12/14); Bethesda VI: 100% (19/19). La sensibilitat va ser: 83,7%; l'especificitat: 97,2% i el valor predictiu positiu: 93,9%.

### CONCLUSIONS

El Sistema Bethesda proporciona una base estàndard i fiable per poder comparar la casuística pròpia. Respecte del percentatge de diagnòstics de categories III i V el nostre centre es troba dins del recomanat (4,9% i 1,6% respectivament). Els riscos de malignitat s'ajusten als esperats, excepte en la categoria II per falsos negatius i a la categoria V, ja que introdueix el concepte d'atípia no diagnòstica de malignitat, especialment subjectiu dependent de l'interpret. Malgrat els falsos negatius, la sensibilitat és del 83,7% amb una bona especificitat i valor predictiu positiu. ■

## 26 - EL ROL DE BAP1 EN EL DIAGNÒSTIC DE MESOTELIOMA MALIGNE EN VESSAMENT PLEURAL. LA NOSTRA EXPERIÈNCIA

Oriol Gibert Vigués; Clarisa González Mínguez; Jesús Pérez Calderiña; Jesús López Díaz; María Lluïsa Surrallés Calonge; Xavier Morlius Aizarna; Federico García Moreno; María Àngels Sánchez Visiedo; Mario Giner Pichel; Luis Antonio Luizaga Velasco; Sandra Patrícia Pontes de Sousa; Cinthya José Báez Leal; Carme Ferrer Cassadó; Xavier Tarroch Sarasa

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari Mútua Terrassa

### INTRODUCCIÓ

El vessament pleural massiu o recurrent pot observar-se en estadis inicials de mesoteliomes malignes. L'estudi citològic inicial es considera important per a valorar l'estadiatge i el tractament dels pacients. És coneguda la dificultat diagnòstica per a distingir entre hiperplàsia mesotelial i mesotelioma per la morfologia. S'han utilitzat diverses tècniques d'immunohistoquímica en la pràctica clínica, entre altres el BAP1 (BRCA1 -associat protein 1).

### OBJECTIU

Avaluar la utilitat diagnòstica de l'anticòs immunohistoquímic per a BAP1 en el diagnòstic diferencial entre mesotelioma i hiperplàsia mesotelial en vessaments pleurals.

### MATERIAL I MÈTODES

Estudi retrospectiu comparant l'expressió immunohistoquímica nuclear de BAP1 en cèl·lules mesotelials de líquids pleurals amb mesotelioma, confirmats per histologia, amb l'expressió en casos negatius confirmats mitjançant estudi histològic i/o seguiment clínic. Es va realitzar tinció immunohistoquímica per a BAP1 amb la plataforma Ventana de Roche en blocs cel·lulars i extensions citològiques amb  $\geq 15-20$  cèl·lules ben preservades, tenint com a control intern limfòcits, macròfags o cèl·lules mesotelials sense atípia.

### RESULTATS

Es van avaluar 57 líquids pleurals de 52 pacients (37 homes, 15 dones) diagnosticats en el nostre centre durant el període 2015-2021; 29 casos de mesotelioma de pacients entre 62-86 anys d'edat (mitjana: 75 anys) i 23 casos benignes de pacients entre 23-80 anys d'edat (mitjana: 62 anys). El 77% de les citologies pleurals de pacients amb mesotelioma presentaven pèrdua d'expressió nuclear de BAP1; tots els casos negatius per a mesotelioma tenien expressió nuclear preservada de BAP1. La sensibilitat va ser del 77%, l'especificitat del 100%, el valor predictiu positiu del 100% i el valor predictiu negatiu del 75%. Aquestes diferències van ser estadísticament significatives amb test de Khi-quadrat ( $p < 0,0001$ ).

### CONCLUSIONS

La pèrdua d'expressió nuclear de BAP1 és molt específica de mesotelioma maligne en líquids pleurals. Tot i això, la seva expressió nuclear preservada no exclou totalment el diagnòstic de mesotelioma.

El Bap1 és un estudi immunohistoquímic a l'avast de la majoria de centres hospitalaris, és fàcil d'interpretar (tinció nuclear) i, per tant, és recomanable el seu ús en la pràctica clínica habitual en el diagnòstic diferencial entre hiperplàsia mesotelial i mesotelioma. ■

## 27 - MELANOMA METASTÀTIC: EL GRAN INESPERAT

Eva Bailón; Anna Domingo; Griselda Estragué; Edurne Gómez; Cèlia Orrit; Tamar Ruiz; Antonio Urban

*Hospital Sant Jaume de Calella*

Els melanomes són tumors que metastatitzen amb facilitat per via hemàtica o limfàtica si no es tracten precoçment; per això moltes vegades es diagnostiquen les metàstasis abans que el tumor primari, el 65% es donen en ganglis limfàtics regionals, la resta a pulmó, fetge cervell i ossos. En aquesta ocasió presentem tres casos en els que, per diverses raons, el diagnòstic va ser inesperat.

El primer cas un pacient de 82a amb tumoració i adenopatia toràcica-axil·lar esquerra que es diagnostica de tumor pobrament diferenciat amb cèl·lules pleomòrfiques. La immunohistoquímica suggereix valoració dermatològica que troba lesió residual pigmentada tractada amb crioteràpia fa 14 anys.

El segon cas és una pacient 52a que ve per dolor toràcic i dispnea de mesos d'evolució. Radiològicament presenta extensa massa neoforativa polilobulada de probable origen pleural i adenopaties mediastíniques. No ha tingut contacte amb asbest. En la PAAF s'observa abundant pigment en macròfags, sense poder evidenciar malignitat en la immunohistoquímica. Revisant la història clínica trobem antecedents de melanoma ocular dret tractat amb enucleació i braquiteràpia fa 23 anys. La biòpsia de la massa pleural confirma el diagnòstic de melanoma.

El tercer i últim cas és un pacient de 93a en seguiment per recidiva de tumor vesical i control de carcinoma escamós infiltrant. Acut per massacot adenopàtic inguinal dret de 6 mesos d'evolució. En la PAAF s'observa escassa cel·lularitat aïllada amb característiques de malignitat que es diagnostica de melanoma.

En conclusió, malgrat no constin antecedents, la localització sigui poc freqüent o hagin passat llargs períodes de temps lliures de malaltia, ens falti representació cel·lular però s'evidenciï pigment o coexisteixi amb altres neoplàsies, els melanomes han de ser «esperats». ■

## 28 - ESTUDI MOLECULAR EN MELANOMA UVEAL EN MOSTRES CITOLÒGIQUES

Mar Varela<sup>1</sup>; Núria Baixeras<sup>1</sup>; Cristina Hinojosa<sup>1</sup>; Ester Villalba<sup>1</sup>; Sara Márquez<sup>1</sup>; Josep Maria Caminal<sup>1</sup>; Daniel Lorenzo<sup>1</sup>; Josep Maria Piulats<sup>2</sup>; Luis Paul del Carpio<sup>2</sup>; Cristina Gutiérrez<sup>2</sup>; Isabel Català<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL; <sup>2</sup>Institut Català d'Oncologia

### INTRODUCCIÓ

El melanoma uveal és el tumor intraocular primari més freqüent en adults, aproximadament la meitat dels pacients desenvolupen metàstasis, principalment al fetge. Mutacions activadores en els gens GNAQ i GNA11 provoquen l'oncogènesi del melanoma mentre que les mutacions dels gens BAP1, SF3B1, EIF1AX o les alteracions cromosòmiques (monosomia del cromosoma 3 i amplificació del cromosoma 8) prediuen la progressió cap a metàstasi.

Diversos tractaments intenten la preservació de l'ull, entre ells l'endoresecció i la braquiteràpia, aplicades en melanomes amb una base estreta (<15mm) i una alçada elevada. També s'han començat a realitzar puncions prèvies a la braquiteràpia per obtenir material per estudi molecular.

### OBJECTIU

Descriure la sèrie de casos d'endoresecció i puncions prèvies a braquiteràpia de l'Hospital Univeritari de Bellvitge.

### MATERIAL I MÈTODES

31 pacients amb endoresecció i 5 pacients amb punció prèvia a braquiteràpia (20 homes, 16 dones).

El processament del cassets de vitrectomia es realitza al laboratori de citologia on es divideix el material per diagnòstic citològic i estudi molecular. Les puncions prèvies a braquiteràpia es processen al laboratori de biologia molecular.

S'ha analitzat en les 36 mostres citològiques la presència d'alteracions cromosòmiques (cromosomes 1, 3, 6 i 8) mitjançant MLPA i l'estat mutacional dels gens GNAQ i GNA11 (codó 209) i SF3B1 (codó 625) per piroseqüenciació.

### RESULTATS

S'han detectat mutacions en GNAQ/11 en 32 (88.9%) dels casos, Q209P 11 (34.4%), Q209L 21 (65.8%) i mutacions en SF3B1 en 8 de 33 casos analitzats (24.2%), les variants identificades són: R625H 5 (20%) i R625C 1 (4%).

Les alteracions cromosòmiques més freqüents detectades han estat la monosomia del cromosoma 3 en 16 (44.4%), l'amplificació del 8q:11 (30.6%) i l'amplificació del 6p:9 (25%).

La mitjana de seguiment és de 35.31 mesos amb aparició de metàstasis en 3 pacients i d'aquest 2 defuncions.

Els 3 pacients amb metàstasi tenien deleció del cromosoma 3 i en 2 també presentaven guanys del cromosoma 8.

### CONCLUSIONS

El material citològic obtingut tant per endoresecció amb vitrectomia com per punció prèvia a braquiteràpia és adequat per l'estudi de les alteracions moleculars en el melanoma uveal. ■

## 29 - EMPREMTES DE FUTUR. AVALUACIÓ RÀPIDA *IN SITU* (ROSE) EN EL DIAGNÒSTIC DEL NÒDUL PULMONAR PERIFÈRIC

Núria Baixeras<sup>1</sup>; Maria Cruz García<sup>1</sup>; Rosa Maria Campos<sup>1</sup>; Rosa Maria Lopez-Lisbona<sup>1</sup>; Marta Andrea Díez<sup>1</sup>; Alba Lasheras<sup>1</sup>; Roger Llatjós<sup>1</sup>; Isabel Català<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitari de Bellvitge-idibell

### INTRODUCCIÓ

En el casos de nòdul pulmonar perifèric diagnosticats per endoscòpia bronquial és molt important el paper combinat dels raspallats citològics i de les biòpsies en l'obtenció de un material adequat pel diagnòstic i els estudis immunohistoquímics i moleculars necessaris. En el nostre centre s'ha començat a realitzar empremtes de les biòpsies bronquials per incrementar el rendiment diagnòstic

### OBJECTIU

Determinar la utilitat de la realització d'empremtes de les biòpsies bronquials per la seva avaluació ràpida *in situ*.

### MATERIAL I MÈTODES

Desde desembre de 2019 fins a gener de 2021 s'han realitzat 8 empremtes de biòpsies bronquials.

En el gabinet de endoscòpies es porten les biòpsies sense fixar a l'espai destinat a citologia on les citotècniques realitzen, sota campana de risc biològic, l'empremta dels fragments i s'introdueixen ràpidament en el pot amb dispensador de formol. L'empremta s'asseca a l'aire i es tenyeix amb Diff-Quik®. Es realitza avaluació ràpida conjunta entre la citotècnica i la patòloga.

### RESULTATS

No hi ha cap cas de discordància entre la ROSE i el diagnòstic definitiu de la biòpsia.

En dos casos en diagnòstic ROSE va ser de carcinoma de cèl·lula no petita amb diagnòstic histològic posterior d'adenocarcinoma.

En un cas l'empremta va ser negativa per a cèl·lules malignes i es va realitzar a continuació un raspallat que va ser diagnòstic de carcinoma de cèl·lula no petita.

En un cas l'empremta va ser negativa però amb presència de cartílag i en la biòpsia es va diagnosticar un hamartoma condroide.

Els altres quatre casos van ser negatius tan en el ROSE com el estudi definitiu. Els casos es varen presentar al comite de la Unitat Funcional de Pulmó i es va decidir exèresi d'una adenopatia en un cas, cirurgia en un altre, radioteràpia del nòdul i seguiment en els dos últims.

### CONCLUSIÓ

L'empremta de biòpsies bronquials per l'avaluació ràpida *in situ* sembla un mètode fiable que permet el maneig del pacient amb nòdul pulmonar perifèric.

En el nostre centre hem decidit incorporar aquesta tècnica a l'algoritme diagnòstic del nòdul pulmonar perifèric. ■





**CV**

Tinció Dual  
p16-Ki67

**LÍQUIDS**

Pleurals  
Ascítics  
Orines

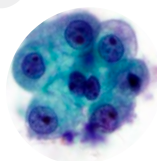
**PAAF's**

Tiroide  
Gangli  
Fetge  
Glàndula Salival

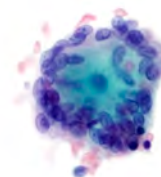
**EBUS  
EUS**

# CITOPRACTICA

## 2a Edició



Activitat amb l'auspici de la SEC  
Sol·licitada l'acreditació al Consell Català de la Formació  
Continuada de les Professions Sanitàries (CCFCPS)



# CITOPRACTICA

## Programa 2a Edició

**19/01/22. 17h-18h Citologia anal**

Dra. Carme Dinarès, Hospital Vall Hebrón, Barcelona

**16/02/22. 17h-18h Líquids Ascítics**

Dra. Ivonne Vázquez, Hospital del Mar, Barcelona

**16/03/22. 17h-18h Tiroides**

Dra. Tona Bella, Hospital Taulí, Sabadell

**20/04/22. 17h-18h Biomarcadors en càncer**

Dra. Lara Pijuan, Hospital de Bellvitge, Barcelona

**18/05/22. 17h-18h PAAF gangli**

Dra. Amparo Benito, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

**15 /06/22. 17h-18h ROSE**

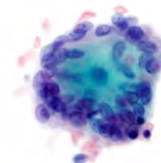
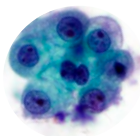
Dra. Carme Dinarès, Hospital Vall Hebrón, Barcelona

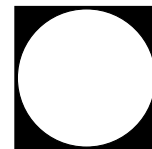
Directores del curs:  
Dra. Carme Dinarès  
Dra. Lara Pijuan

Secretaria tècnica  
Dra. Carmen Vázquez  
[secretaria@citopat.cat](mailto:secretaria@citopat.cat)

➔ Inscripcions a: pendent link ACMCB

Inscripció patòleg o metge: 150€  
Inscripció resident o citotecnòleg: 75€  
Inscripció estudiant: 30€





## 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 en funció del seu format es:

**Original, revisions i articles docents:** Text de màxim 15.000 caràcters (2.500 paraules aprox.) (sense incloure resum ni bibliografia) i 5 taules i/o figures.

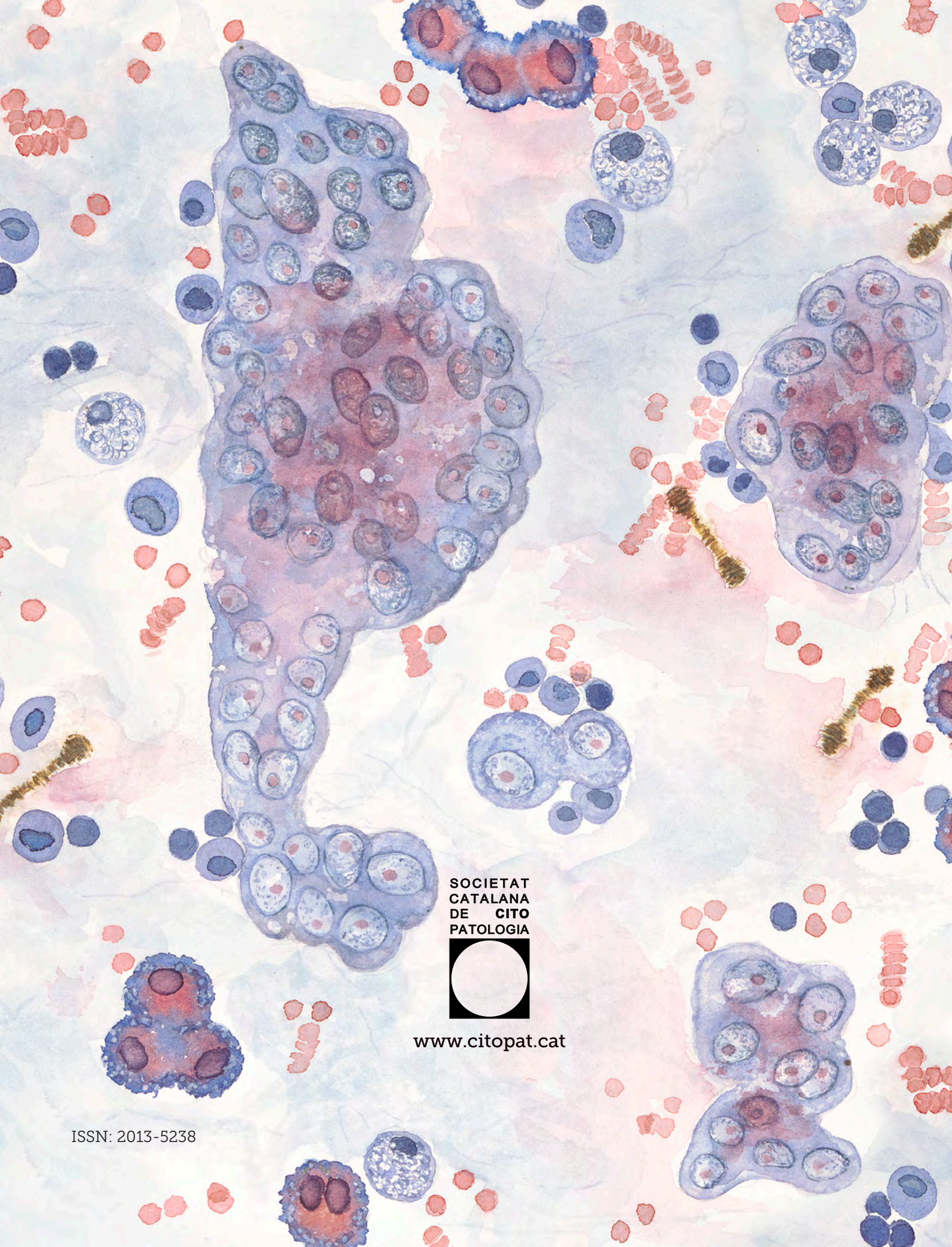
**Casos clínics:** màxim 600 paraules (3.600 caràcters aprox.) amb 3 taules i/o figures. Es recomana no superar les 10 referències bibliogràfiques.

La **estructura dels manuscrits** serà:

- **Títol:** d'unes 15 paraules o 90 caràcters aproximadament.
- **Autors:** Indicant nom i cognoms.
- **Institució:** Nom del centre i ciutat.
- **Text:**
  - **Abstract:** Només per articles originals. Resum estructurat de màxim 1.200 caràcters.
  - **Introducció:** Informant de la importància i el propòsit del treball.
  - **Material i mètodes/cas clínic:** Explicant com es va fer la investigació o exposant el cas clínic
  - **Resultats:** Només per articles originals: Descripció de les troballes de l'estudi.
  - **Discussió o 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**
  - En color.
  - Es rebutjaràn les imatges que no mostrin una resolució suficient per a la seva publicació.
- **Taules**
  - Identificades amb números àrabs.
  - Amb peu de taula indicant notes explicatives.
- Els autors faran esmena en l'enviament del manuscrit de possibles **conflictes d'interès** i responsabilitats ètiques.
- 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.





SOCIETAT  
CATALANA  
DE CITO  
PATOLOGIA



[www.citopat.cat](http://www.citopat.cat)

ISSN: 2013-5238