



EN AQUEST NÚMERO

EDITORIAL

•

SESSIONS

Residents

Taula rodona multidisciplinària

Citocultural

•

XXIX JORNADES

CITOLÒGIQUES CATALANES

•

REUNIÓ CONJUNTA

AMB LA SOCIETAT CATALANA
D'ANATOMIA PATOLÒGICA

•

RODA DE CASOS

Más de 240 H&E en una hora

Bake

Dewax

Stain

Dehydrate

Coverslip

Dry



La Nueva Generación en la Automatización para la Hematoxilina Eosina

Dako CoverStainer

El nuevo lanzamiento de Dako para completar la línea de Anatomía Patológica se basa en la automatización integrada de todo el proceso de H&E, desde el microtomo hasta el microscopio.

Reactivos listos para su uso y protocolos validados en diferentes laboratorios Europeos y por la sociedad de calidad UKNeqas, avalan la calidad y reproducibilidad de la tinción. Gracias al exclusivo sistema DakoRMS, se optimiza el uso de los reactivos y la separación de los desechos, maximizando la seguridad para el operador (sin vapores, mezclas de reactivos, ni ruidos).

Dako CoverStainer, tu próxima elección para la tinción H&E.

www.dako.com



Editorial

Gràcies a l'esforç de molts de vosaltres es pot editar un nou número de la revista Citopat.cat, on es reflecteix una gran part de la feina realitzada durant aquest període acadèmic. En un any difícil, en el que la paraula crisi està en boca de tothom i quan les retallades afecten seriósament al sector sanitari, creiem que aquest tipus d'activitats tenen encara més valor; primer, perquè posen de manifest l'alt nivell científic d'una especialitat, evidenciant l'entusiasme i la vitalitat dels membres de la Societat que la representa i en segon lloc perquè injecten i aporten dosis d'il·lusió per afrontar el futur.

De la mateixa manera que les juntes anteriors, pensem que la societat ha de servir, també, com a fòrum de discussió de problemes i de plantejament de reptes nous. És per això, que aquest any, hem obert un debat sobre la situació dels citotècnics en el nostre entorn, esperant trobar una via de reconeixement del seu títol que sigui satisfactòria per a tothom.

Per acabar, voldríem animar-vos a participar en les sessions de l'any vinent que culminarà amb el vuitè Congrés Català de Citopatologia, que es realitzarà al mes de maig a S'Agaró i on us hi esperem a tots.

Agraïm la vostra participació i col·laboració, així com els suggeriments i aportacions que ens feu arribar.

La Junta de la Societat de Citopatologia

Junta directiva de la Societat Catalana de Citopatologia

PRESIDENTA:
Isabel Català Costa

VICE-PRESIDENTA:
Magdalena García Bonafé

SECRETARIA:
Carmela Iglesias Felip

TRESORERA:
Maria Salomé Martínez González

VOCAL:
Eva Maria Castellà Fernandez

VOCAL:
Antònia Bauzá López



Edita: J&C Edicions Medicas, S. L.
Aribau, 146, pral., 2^a 08036 – Barcelona
www.jc-edicionesmedicas.com
© 2012, J&C Ediciones Médicas, S.L.

Disseny i maquetació:
Grafime

Tots els drets reservats

Foto de la coberta per gentilesa de la Dra. Magdalena García Bonafé
Fotos de la sessió citocultural cedides pel Dr. Alfons Nadal

Ayudamos a eliminar el cáncer cérvico-uterino

The *digene* HPV Test

¡La detección del
genoma completo
es el primer paso!

Confíe en la detección probada con la prueba *digene* HPV, cuando se usa
junta a la citología (Pap):

- 100% de sensibilidad para CIN3+
- 98% de sensibilidad para CIN2+
- Datos clínicos publicados con casi 1 millón de mujeres
- Aprobado por la FDA y mercado CE

Elimine el cáncer de cuello de útero – www.theHPVtest.com



Sessions

Residents

Taula rodona multidisciplinar

Citocultural

Dona amb tumoració a la glàndula paròtida esquerra

Villena Nadia, Llatjós Roger, Català Isabel

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

Dona de 70 anys amb antecedent de càncer de mama estadi IV (carcinoma ductal infiltrant amb metàstasis hepàtiques). Tractada amb quimioteràpia, Herceptin[®] i radioteràpia locoregional, sense evidència de progressió tumoral en controls posteriors.

Al cap de 8 anys, consulta per l'aparició d'una tumoració de 15 mm a la glàndula paròtida esquerra amb adenopaties laterocervicals homolaterals associades.

Es realitza PAAF de la tumoració parotídia.

Del material obtingut per PAAF es van fer extensions per a DQ i per a PAP.

Les extensions mostraven abundant cel·lularitat epitelial sobre fons hemàtic, amb presència de grups acinars corresponents a glàndula salival normal i cèl·lules atípiques aïllades o en grups desestructurats poc cohesius, amb ocasionals estructures glandulars. Les cèl·lules mostraven un pleomorfisme moderat, algunes amb nuclis grans i irregulars i altres d'hàbit plasmocitoide, amb vacuolació citoplasmàtica ocasional (Fig. 1).

El diagnòstic citològic va ser compatible amb adenocarcinoma, indicant que, si bé era més probable que es tractés d'una metàstasi de primari de mama, aquesta citologia no permetia diferenciar-la d'un carcinoma ductal primari de glàndula salival.

Al cap d'un mes es realitza parotidectomia total amb buidament ganglionar cervical esquerre. Macroscòpicament, s'observava una lesió multinodular ben delimitada, i d'aspecte homogeni. La histologia mostrava diversos nòduls tumorals amb patró de creixement expansiu i un ribet perifèric discontinu de teixit limfoide que suggeria l'afectació metastàtica de ganglis intraparotidis (Fig. 2). En cap de les seccions estudiades es va identificar component de carcinoma *in situ*.

L'estudi immunohistoquímic va mostrar positivitat per a CK7 i HER2/neu 3+, i va ser negatiu per CK20, TTF-1 i receptors hormonals.

Revisada la histologia del carcinoma de mama, i donada la coincidència de patrons histològic i immunohistoquímic amb la lesió actual, el diagnòstic histològic va ser de metàstasi intraparotídia d'adenocarcinoma primari de mama.

Discussió

Els tumors de les glàndules salivals representen menys del 5% de tots els tumors de cap i coll. Les metàstasis són rares (7.5-16% de les neoplàsies malignes no limfoides de les glàndules salivals majors¹).

Les metàstasis a les glàndules salivals majors s'originen més freqüentment de tumors primaris de cap i coll, sobretot carcinomes escamosos i melanomes. L'afectació de la glàndula paròtida és 20 vegades més freqüent que la de la glàndula submaxil·lar, però els tumors d'origen infraclavicular metastatitzen més a aquesta última (el 90% amb origen a pulmó, ronyó i mama^{2,3,10}).

El pic d'incidència es troba en la setena dècada de la vida, amb una major incidència en homes (3:1). La majoria tenen un primari conegut, però en alguns casos la metàstasi n'és la primera manifestació, especialment en casos de melanoma i tumors infraclaviculars. En un 10-20% dels casos el tumor primari no s'arriba a identificar^{2,3}.

Els tumors afecten les glàndules salivals per extensió directa (tumors de cap i coll, principalment a glàndula paròtida) o per via limfàtica o hematògena (a ganglis limfàtics intra o periglandulars, principalment de la glàndula submaxil·lar).

Si considerem la glàndula paròtida, les metàstasis representen entre el 9-14% de tots els tumors. La pre-

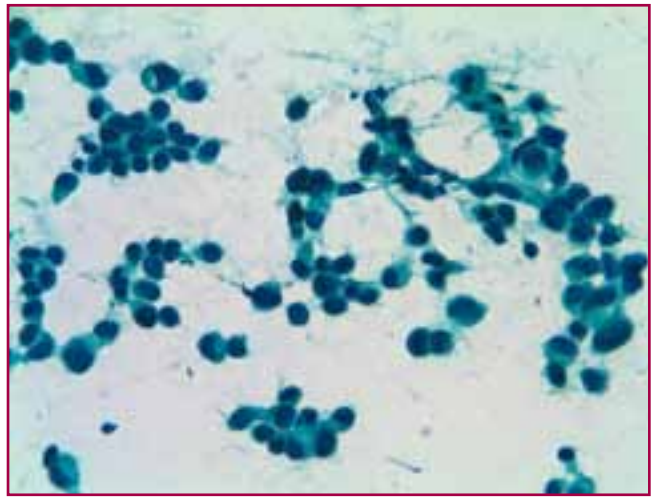
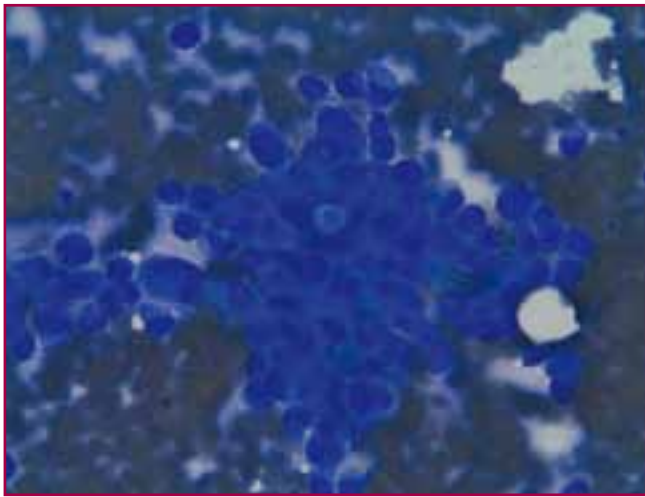
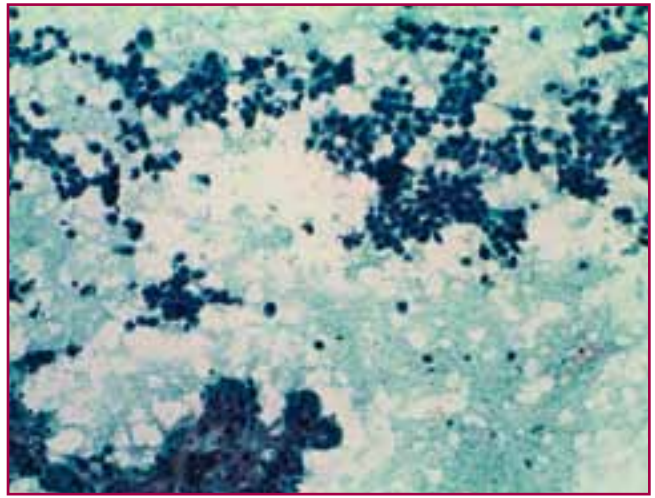
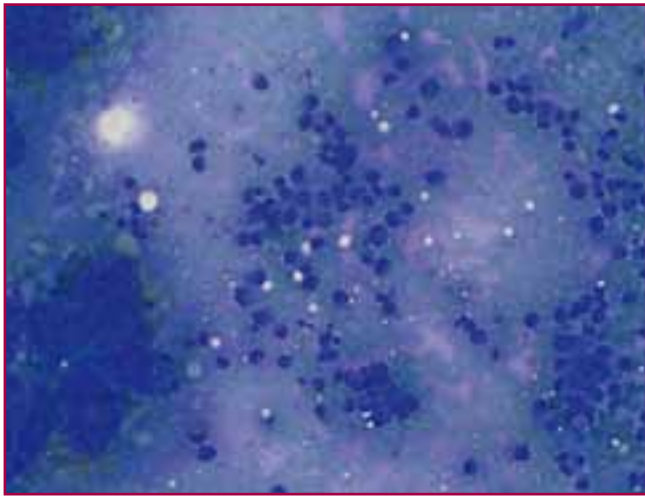


Figura 1. PAAF de glàndula paròtida (PAP i DQ a 20x i 40x).

sència de teixit limfoide intraparenquimatós i el ric entramat limfàtic que l'envolta la fan susceptible de metastasi, tant de tumors de cap i coll (80% dels tumors metastàtics) com de tumors d'origen infraclavicular (0.6-4%).

La metastasi de càncer de mama a la glàndula paròtida és poc freqüent, i planteja un diagnòstic diferencial difícil amb el carcinoma ductal primari de glàndula salival^{4,5,6,7,8}.

El carcinoma ductal de glàndula salival es presenta amb major freqüència en homes de més de 50 anys, afecta la glàndula paròtida en el 80% dels casos i s'acompanya de limfadenopatia cervical al moment del diagnòstic. Histològicament, presenta patrons citològics i arquitecturals (sòlid, cribriforme, papil·lar o quístic) similars als del carcinoma ductal de mama^{1,3}.

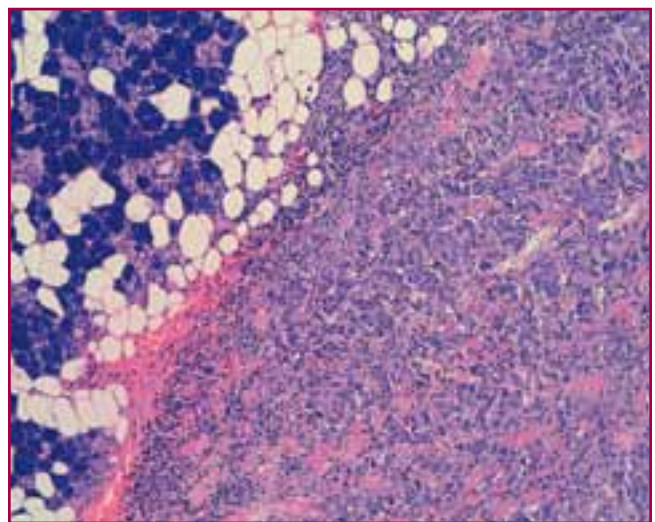


Figura 2. Histologia de la tumoració parotídica (HE a 20x).

Taula. Perfil IHQ del carcinoma ductal de glàndules salivals.

Positiu	Negatiu / variable
CKs d'alt i baix pes molecular	S-100
CEA	Marcadors mioepitelials (p63, miosina, actina)
EMA	Receptor d'estrogen i progesterona
Receptor d'androgen (nuclear)	PSA (variable)
GCDFP-15	
HER2/neu	
Ki67 alt (25-80%)	

L'estudi immunohistoquímic no sempre resulta útil per al diagnòstic diferencial, especialment en tumors de mama amb receptors hormonals negatius i sobreexpressió d'HER2/neu, que també es pot donar en els tumors primaris de glàndula salival⁹ (Taula).

La presentació metasincrònica de carcinoma ductal de mama i carcinoma de glàndula salival és un fet excepcional a la literatura. Per tant, una història clínica amb antecedent de càncer de mama és una dada fonamental per resoldre aquest dilema.

En el nostre cas, el diagnòstic definitiu de metastasi de primari de mama es va basar en:

1. L'antecedent de neoplàsia de mama a la història clínica.
2. El patró histològic de creixement, afectant ganglis limfàtics intraparotidis.
3. La superposició de patró morfològic i perfil immunohistoquímic entre el tumor de la mama i el de la glàndula paròtida.
4. L'absència de component *in situ* a la peça de parotidectomia.

Bibliografia

1. Dangore-Khasbage SB et al. Metastatic involvement of parotid from carcinoma of the breast—a case report. *Maxillofac Surg.* February 2009; 13:49–53.
2. Barnes L, Eveson JW, Reichart P and Sidransky D. WHO classification Head and Neck tumours. IARC Press, Lyon, 2005.
3. Ellis GL and Auclair PL. Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology series 4, vol. 9. february 2008.
4. Batsakis JG. Parotid gland and its lymph nodes as metastatic sites. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1983; 92:209–10
5. Batsakis JG, Bautina E. Metastases to major salivary glands. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1990; 99:501–3
6. Seifert G, Hennings K, Caselitz J. Metastatic tumors to the parotid and submandibular glands—analysis and differential diagnosis of 108 cases. *Patho Res Pract.* 1986; 181(6):684–92.
7. Perez-Fidalgo JA, Chirivella I, Laforga J, et al. Parotid gland metastasis of a breast cancer. *Clin Transl Oncol.* 2007; 9:264–265
8. Pisani P, Krengli M, Ramponi A and Pia F. Parotid metastases: a review of literature and case reports. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 1993; (12 Suppl) 37:1–28
9. Wick MR, Ockner DM, Mills SE, Rertter JH, Swanson PE. Homologous carcinoma of the breast, skin and salivary glands. A histologic and immunohistochemical comparison of ductal mammary carcinoma, ductal sweat gland carcinoma and salivary duct carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1998;109:75–84.
10. Gnepp DR. Metastatic disease to the major salivary glands. In: Ellis GL, Auclair PL Gnepp DR, eds. *Surgical pathology of the salivary glands.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1991: 560-569.

PAAF de carcinoma metaplásico de mama

Lola Naranjo Hans, Eva Castellà, Mariona Llatjós
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona. Barcelona

Presentación del caso

El caso corresponde a una paciente de 45 años de edad que como antecedente patológico a destacar fue diagnosticada en el 2005 y mediante punción-aspiración con aguja fina de un carcinoma de mama localizado en mama izquierda por el que recibió tratamiento quimioterápico neoadyuvante. En la pieza de tumorectomía posterior, se confirmó el diagnóstico de carcinoma el cual estaba compuesto por extensas áreas de carcinoma intraductal de alto grado y múltiples focos de carcinoma ductal infiltrante. Este último era un grado 3 de Bloom-Richardson, triple negativo (negativo para receptores de estrógenos, receptores de progesterona y para Her2) y sus células presentaban mutaciones afectando al gen BRCA-1. Los márgenes quirúrgicos estaban libres de neoplasia y se halló un ganglio metastásico en el vaciamiento ganglionar axilar izquierdo. La paciente recibió tratamiento complementario con radio y quimioterapia y se realizó de manera profiláctica una anexectomía bilateral. En el 2007 se reconstruyó la mama izquierda y se colocaron prótesis de silicona bilaterales. Desde entonces, la paciente estaba libre de enfermedad neoplásica y seguía controles periódicos en el Servicio de Oncología que incluían diversas pruebas de imagen. La más reciente de ellas, era una Resonancia Magnética realizada en diciembre de 2010 en la que solamente se observaron cambios relacionados con la cirugía y tratamientos previos. En mayo de 2011 durante una visita programada la paciente comenta muy angustiada que recientemente le ha aparecido una lesión cutánea en el cuadrante inferior externo de la mama izquierda y se realiza una interconsulta al Servicio de Dermatología. A pesar de que clínicamente parece una lesión benigna, dados los antecedentes de la paciente, se decide realizar una nueva Resonancia Magnética. En ella se identifica, en cuadrante superior interno de mama izquierda y alejada de la lesión dérmica, una tumoración nodular retroprotésica de 2,2cm de diámetro mayor que impronta la prótesis y que se encuentra

en íntima relación con el noveno espacio intercostal y partes blandas circundantes. Radiológicamente, la lesión muestra áreas heterogéneas que sugieren esté parcialmente quistificada o contenga material hialino o cartílago y muestra una captación de contraste endovenoso muy sugestiva de malignidad. La primera sospecha diagnóstica es que se trate de una segunda neoplasia originada en partes blandas de pared torácica y se decide realizar una PAAF guiada por ecografía a fin de confirmar dicho diagnóstico de sospecha.

Descripción microscópica

En las extensiones citológicas del material obtenido en la misma se observa una abundante celularidad que se dispone formando grupos irregulares o como células aisladas sobre un fondo hemático (Fig. 1). Todos los núcleos celulares se encuentran en relación a un material extracelular metacromático con el Giemsa (Fig. 2) y presentan claros signos de atipia como una marcada anisocariosis, hipercromasia, nucléolos evidentes y aumento de la relación núcleo-citoplas-

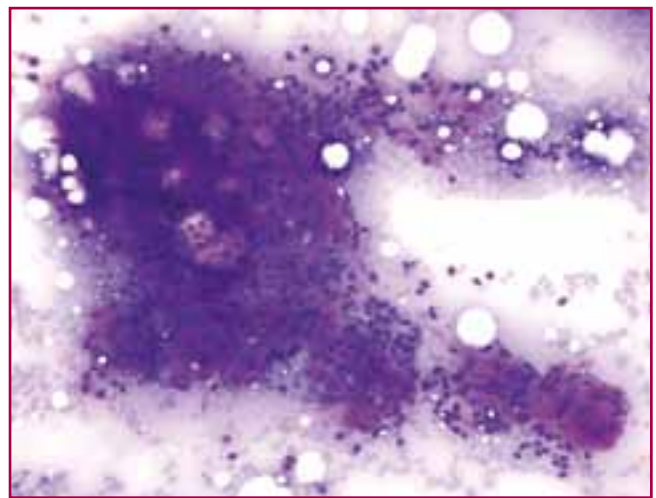


Figura 1. Abundante celularidad que se dispone formando grupos irregulares o como células aisladas sobre un fondo hemático.

ma. La mayoría de ellos no muestran rasgos epiteliales sino mesenquimales, con contornos fusiformes y citoplasmas alargados (Fig. 3). Con el material restante se obtuvo un bloque celular en el que la matriz metacromática presenta una coloración azulada. Sobre él se realizaron varias tinciones inmunohistoquímicas, incluyendo varias queratinas que resultaron ser negativas y una vimentina que resultó intensamente positiva. Todos estos hallazgos sugieren que la lesión corresponda a una neoplasia maligna de estirpe mesenquimal pero no permiten filiar su origen por lo que se recomienda la extirpación de la lesión para su es-

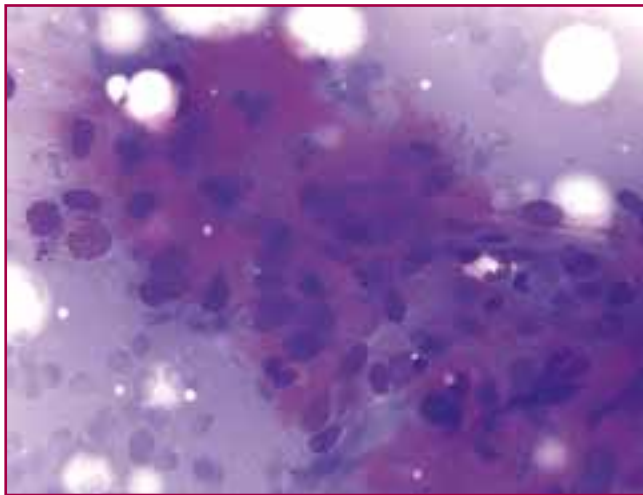


Figura 2. Todos los núcleos celulares se encuentran en relación a un material extracelular metacromático con la tinción de Giemsa.

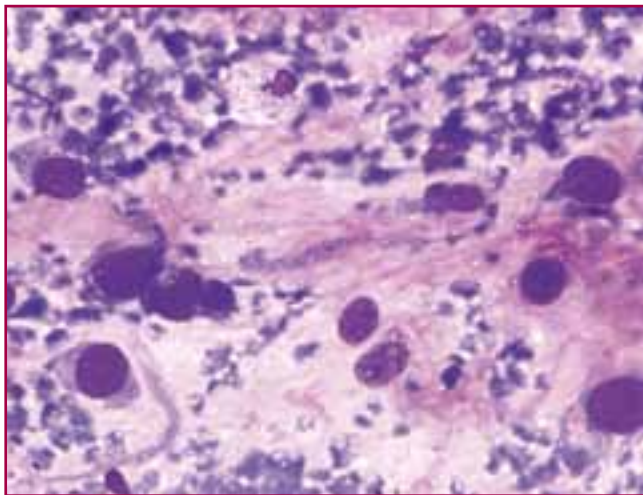


Figura 3. Detalle de atipia celular (marcada anisocariosis, hiper cromasia, nucléolos evidentes y aumento de la relación núcleo-citoplasma). La mayoría de las células no muestran rasgos epiteliales sino mesenquimales, con contornos fusiformes y citoplasmas alargados.

tudio completo. Se realizó una exéresis del tumor en bloque junto con dos segmentos costales, y en el estudio histológico de la pieza se observó que el tumor estaba compuesto por extensas áreas de condrosarcoma y focos de carcinoma ductal infiltrante que representaban un 10% del total de la lesión. Las células neoplásicas, tanto las condrosarcomatosas como las carcinomatosas, co-expresaban focalmente queratina y vimentina, tratándose pues de un carcinoma metaplásico originado en la mama izquierda.

Discusión

El carcinoma metaplásico de mama es una entidad poco frecuente, representa menos del 1% del total de carcinomas de mama, y distinta al resto de carcinomas primarios de mama¹. Bajo el término de carcinoma metaplásico se engloba un grupo heterogéneo de neoplasias que como rasgo común están compuestas por una mezcla de carcinoma ductal infiltrante y áreas en que éste se diferencia hacia otra célula epitelial (carcinoma escamoso, carcinoma fusocelular) o bien hacia estirpe mesenquimal. Se subdividen en dos categorías en función de estos componentes: epiteliales puros y mixtos epiteliales y mesenquimales. Cabe señalar, que en los carcinomas metaplásicos de mama puramente epiteliales puede estar ausente el componente de carcinoma ductal infiltrante típico. Los carcinomas metaplásicos de mama expresan p63 y queratinas 5 y 6, son triple negativos y sobreexpresan EGFR⁵. Además, recientemente se ha demostrado mediante estudios de clonalidad que sus componentes provienen de la misma célula, la cual sufriría un proceso de dediferenciación en un estadio tardío de la carcinogénesis⁴. El carcinoma metaplásico de mama es considerado una neoplasia agresiva, mostrando globalmente un peor pronóstico y respuesta al tratamiento que los carcinomas ductales y lobulillares infiltrantes convencionales. Este hecho está probablemente relacionado con su comportamiento más semejante al de un sarcoma que al de un carcinoma cosa que se correlaciona con el hallazgo de alteraciones genéticas típicas de sarcomas de partes blandas como, por ejemplo, mutaciones en el gen SNAIL.⁶

Quizás debido a su rareza y heterogeneidad tanto como grupo como individualmente en cada tumor, los carcinomas metaplásicos de mama siguen siendo actualmente objeto de numerosos estudios, la mayoría de los cuales tienen como objetivo identificar factores pronóstico o fines terapéuticos. En estudios recientes se demuestra su asociación a un peor pronóstico y peor respuesta al tratamiento^{2,3}.

En cuanto al estudio citológico del carcinoma metaplásico, se han realizado múltiples intentos de establecer unos patrones diagnóstico mediante citología. En ellos se sugiere que la presencia en las extensiones citológicas de una lesión de mama de varios tipos celulares atípicos, matriz metacromática con el Giemsa, células fusiformes o células gigantes multinucleadas tipo osteoclasto, deben hacer sospechar el diagnóstico de carcinoma metaplásico de mama⁷. Sin embargo, la mayoría de ellos hacen referencia a las limitaciones que tiene la citología a causa principalmente de la poca representatividad de la lesión que se obtiene mediante punción. Así, en ellos se sugiere que de los casos con diagnóstico confirmado por histología de carcinoma metaplásico de mama solamente un 50% de ellos podrían haber sido diagnosticados mediante el estudio citológico del material obtenido en la punción⁸⁻¹³.

Conclusiones

A pesar de que la presencia de la matriz metacromática en la PAAF podría haber sugerido el diagnóstico de carcinoma metaplásico, en el caso que presentamos la localización y características radiológicas orientaban hacia un sarcoma. Éste no pudo descartarse en la punción dado que la muestra obtenida sólo incluía el componente mesenquimal de la neoplasia y a que el tumor previo de la paciente no presentaba rasgos sarcomatosos.

En el momento actual, la paciente continúa recibiendo tratamiento quimioterápico combinado para carcinoma y sarcoma con buena tolerancia al mismo.

Bibliografía

1. Tavassoli F, Eusebi V. Tumors of the mammary gland. AFIP Atlas of tumor pathology. Series 4. Vol. 10. 2009.
2. Okada N, Hasebe T, Iwasaki M et al. Metaplastic carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 2010;41:960-970.
3. Yamaguchi R, Horii R, Maeda I et al. Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications. *Hum Pathol.* 2010;41:679-685.
4. Van Deurzen C, Lee A, Gill M et al. Metaplastic breast carcinoma: tumour histogenesis or dedifferentiation? *J Pathol.* 2011;224:434-437.
5. Bae SY, Lee SK, Koo MY, Hur SM et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2011; 126:471-478.
6. Nassar A, Sookhan N, Santisteban M et al. Diagnostic utility of snail in metaplastic breast carcinoma. *Diagn Pathol.* 2010;5: 76.
7. Gupta RK. Cytodiagnostic patterns of metaplastic breast carcinoma in aspiration samples: a study of 14 cases. *Diagn Cytopathol.* 1999;20:10-12.
8. Ribeiro-Silva A, Luzzatto F, Chang D and Zucoloto S. Limitations of fine-needle aspiration cytology to diagnose metaplastic carcinoma of the breast. *Pathol Onc Res.* 2001; 7(4):298-300.
9. Lui P, Tse G, Tan PH, Jayaram G et al. Fine-needle aspiration cytology of metaplastic carcinoma of the breast. *J Clin Pathol.* 2007;60:529-533
10. Kato T, Tohnosu N, Suwa T, Takahashi H et al. Metaplastic breast carcinoma with chondrosarcomatous differentiation: fine-needle aspiration cytology findings. A case report. *Diagn Cytopathol.* 2006;34:772-775.
11. Provenzano E and Pinder S. Pre-operative diagnosis of breast cancer in screening: problems and pitfalls. *Pathology.* 2009;41(1):3-17.
12. Lale S, Kure K and Lingamfelter D. Challenges to diagnose metaplastic carcinoma of the breast through cytologic methods: an eight-case series. *Diagn Pathol.* 2011;6:7.
13. Joshi D, Singh P, Zonunfawni Y and Gangane N. Metaplastic carcinoma of the breast: cytological diagnosis and diagnostic pitfalls. *Acta Cytol.* 2011;55:313-318.

Carcinoma de cèl·lula no petita pulmonar amb translocació del GEN ALK

Jèssica Munné¹, Belén Lloveras¹, Álvaro Taus², Amparo Quiñonero¹, Marta Salido¹, Estefania Carrasco³, Francesc Alameda¹, Lara Pijuan¹

¹ Servei d'Anatomia Patològica. Hospital del Mar. Barcelona

² Servei d'Oncologia. Hospital del Mar. Barcelona

³ Facultat de Biologia. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona

Història clínica

Dona de 79 anys, sense hàbits tòxics, que presenta com a antecedents patològics un carcinoma intraductal de baix grau nuclear amb imatges suggestives de micro-infiltració a la mama dreta, l'any 2001, tractant-se amb radioteràpia i tamoxifè durant 5 anys.

Un any més tard, en un dels controls de la seva malaltia, es va detectar un nòdul pulmonar solitari de caràcter inespecífic, al lòbul pulmonar superior dret, el qual presentava un ampli contacte amb la pleura i mesurava 9 mm de diàmetre. Inicialment es va pensar en una probable disseminació hematògena de la neoplàsia mamària però donat que en posteriors estudis radiogràfics no es van observar canvis qualitatius ni quantitius, es va decidir mantenir una conducta expectant.

L'any 2008, va patir un carcinoma intraductal de grau nuclear intermig, a la mama esquerra. Donat que ja fou tractada amb tamoxifè i aquest no seria eficaç, es va realitzar radioteràpia i seguiment.

Al febrer de 2010, presenta dificultat respiratòria amb dispnea de mínims esforços acompanyat d'un deteriorament cognitiu incipient. En l'anàlisi de sang destaca un augment dels marcadors tumorals CEA i CA 125, de manera que es decideix ingressar a la pacient per estudi i tractament simptomàtic.

En l'estudi radiogràfic es va posar de manifest l'augment del nòdul pulmonar solitari, acompanyat d'un embassament pleural bilateral, del qual es va obtenir una mostra que es remet per a estudi citològic a anatomia patològica (Fig. 1).

Descripció microscòpica i diagnòstic

Extensions molt cel·lulars constituïdes per grups moleculars tridimensionals i cohesius, de cèl·lules epitelials, algunes de les quals presentaven morfologia de cèl·lula en anell de segell, compatible amb metàstasi d'adenocarcinoma (Figs. 2 i 3).

Per intentar filiar l'origen de la neoplàsia, es va dur a terme un estudi histoquímic, el qual va posar de manifest la presència de material mucinos PAS-Diastasa resistent en les cèl·lules en anell de segell, mentre que l'estudi immunocitoquímic a partir del bloc cel·lular, va demostrar expressió de CEA, citoqueratina 7 i TTF-1 en les cèl·lules tumorals. Per altra part, no es va demostrar expressió de calretinina, WT-1, citoqueratina 20, receptors d'estrògens ni progesterona. Donat aquests resultats immunocitoquímics, el diagnòstic final va ser de **metàstasi d'adenocarcinoma primari de pulmó**.

Es va realitzar estudi molecular i no es van detectar mutacions en els gens K-ras ni EGFR però si es va poder demostrar la translocació del gen ALK mitjançant Hibridació *in situ* Fluorescent (FISH) (Fig. 4).

Discussió

Els darrers avenços oncològics, determinen molt sovint, l'actitud a seguir pel patòleg davant de cada mostra remesa i això també succeeix en els tumors pulmonars.

Actualment, quan es realitza el diagnòstic d'adenocarcinoma pulmonar, es duu a terme l'estudi mitjançant PCR dels gens K-ras i EGFR, per tal de detectar mutacions, sent aquestes alteracions excloents. En el cas que ni K-ras ni EGFR estiguin mutats, es fa un es-

tudi citogenètic del gen ALK mitjançant FISH, per objectivar si el gen ALK està translocat.

La importància clínica de la tipificació molecular d'aquests tumors recau en el fet que en funció de l'alteració (K-ras mutat, EGFR mutat o ALK translocat), el pacient es pot beneficiar d'un tractament oncològic determinat, de manera que el nostre diagnòstic no només té valor pronòstic sinó també implicacions terapèutiques.

L'any 2007, M. Soda i cols¹ van descriure per primera vegada, la presència recurrent del gen de fusió EML4-ALK en un 6.7% de càncers de pulmó no cèl·lula petita (CPNCP) (5 casos de 75).

Els gens EML4 (Echinoderm microtubule-associated protein-like 4, 2p21) i ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase, 2p23) es troben al braç curt del cromosoma 2, de manera que diverses recombinacions adquirides en aquest nivell, les quals inclouen la pèrdua de la senyal intersticial entre els dos gens, pèrdua de les senyals fora de la regió codificant pels dos gens o ruptures d'ambdòs gens, donen lloc al gen de fusió EML4-ALK, el qual codifica per una proteïna transmembrana de fusió anomenada EML4-ALK, la qual en dimeritzar-se, activa la funció constitutiva quinasa del gen ALK, produint els efectes oncogènics al nucli de la cèl·lula².

Un any més tard, S. Perner i cols² descriuen aquesta alteració en un 2.7% de CPNCP (16 casos de 603) i comenten que l'alteració no es troba en totes les cèl·lules tumorals. En el nostre centre, per exemple, entre el 2009 i el 2011, hem documentat una freqüència del 2.84% de CPNCP amb translocació del gen ALK (6 casos de 211)⁷.

Els mateixos autors detecten també amplificacions dels gens EML-4 i ALK, així com del gen NKX2-1 (TTF1). Aquesta darrera seria excloent amb recombinacions dels gens EML-4 i ALK, fet que suggereix l'existència de dues vies genètiques associades, que estarien implicades en la formació i/o progressió tumoral pulmonar.

Per una altra part, observem que en la majoria dels casos estudiats, només un dels gens està recombinat (ALK o EML4), el que fa pensar en l'existència d'altres *partners* genètics que donarien lloc als mateixos efectes oncogènics. De fet, Rikova i cols³ van identificar TFG com a *partner* de fusió del gen ALK en el CPNCP, mentre ja s'havia descrit l'any 2002 pel limfoma anaplàstic de cèl·lula gran⁸.

Així doncs, podríem dir que neix un nou subtipus molecular: el **càncer de pulmó no cèl·lula petita (CPNCP) amb translocació del gen ALK**. Es tracta d'un subgrup

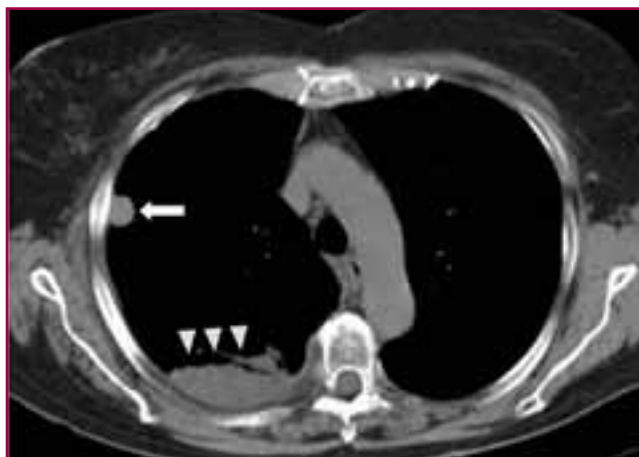


Figura 1. Imatge de la TC en la que s'observa una lesió nodular (fletxa) amb ampli contacte pleural, ubicada al lòbul pulmonar superior dret i acompanyada d'embassament pleural (indicat amb tres caps de fletxa).

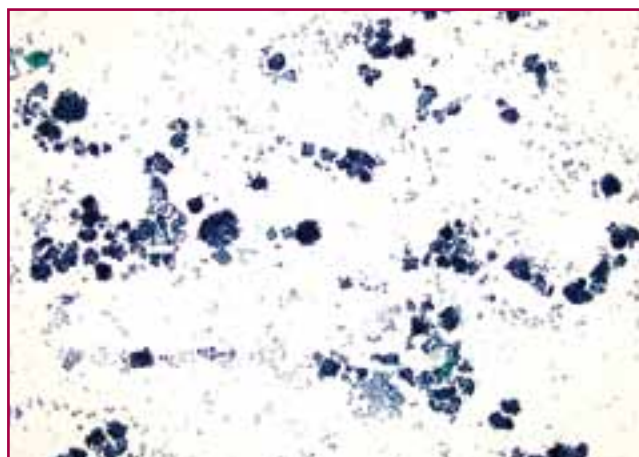


Figura 2. Papanicolaou (10x). Imatge corresponent a l'extensió del líquid pleural en el que destaca una abundants cel·lularitat.

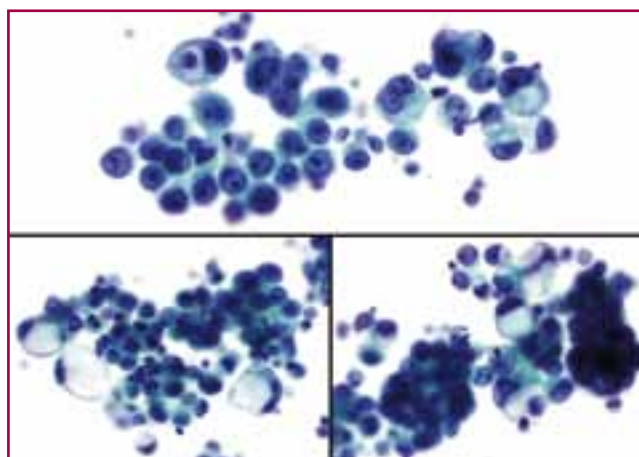


Figura 3. Papanicolaou (40x). Detall de les cèl·lules que constitueixen els grups morulars presents a l'extensió.

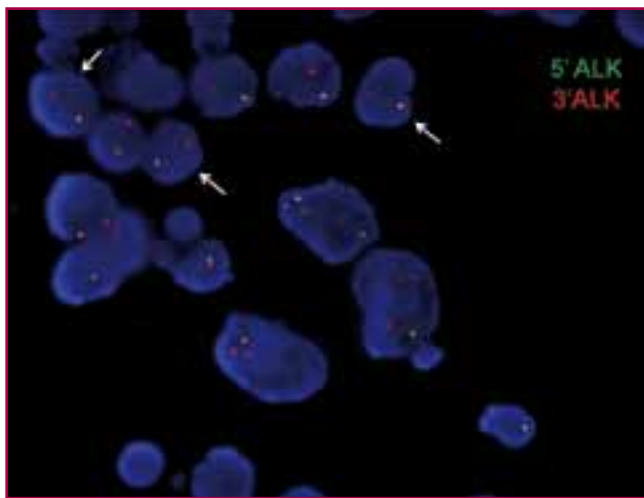


Figura 4. Imatge de l'estudi per FISH mitjançant la sonda comercial de ruptura (Abbot Molecular Inc). Destaca la presència d'una senyal vermella aïllada suggerint una translocació del gen ALK associada a la pèrdua de la senyal verda (deleció de l'extrem 5' del gen ALK).

de CPNCP que afectaria a pacients més joves amb una mitjana d'edat de 55 anys, sense diferències de sexe i amb menys hàbit tabàquic, respecte als CPNCP sense translocació del gen ALK⁴. Histològicament són tumors de 2 cm de diàmetre màxim, la majoria dels quals, corresponen a adenocarcinomes i en aquests, els patrons més habituals per ordre de freqüència són: l'acinar, el papil·lar i el sòlid. A més d'aquests patrons, en la majoria d'aquests adenocarcinomes, trobem amb major o menor freqüència, un patró sòlid amb cèl·lules anell de segell o bé un patró cribiforme mucinos amb moc extracel·lular, els quals es veuen tant en els tumors primaris com en les metàstasis. El patró lepidic i el pleomorisme nuclear són excepcionals. És important reconèixer aquestes característiques ja que ens poden ajudar a seleccionar els casos candidats a realitzar estudis moleculars confirmatoris (RT-PCR o FISH), entenent que cap paràmetre histològic pot substituir l'estudi molecular o immunohistoquímic, ja que no són suficientment sensibles o específics i perquè les característiques esmentades poden trobar-se tan sols de manera focal.

Tanmateix, els adenocarcinomes amb translocació del gen ALK coexpressen TTF-1 i p63 amb major freqüència. En aquests casos, l'ús de p63 com a marcador de diferenciació escatosa pot ser font d'error, de manera que si observem producció mucinosa, coexistència de patrons acinar i papil·lar, així com expressió de TTF-1, ens hauria d'ajudar a fer el diagnòstic correcte.

És cert que les tècniques d'elecció per determinar la presència de la translocació del gen ALK és la PCR a

temps real i la FISH, però sovint no es troben disponibles en tots els centres i poden resultar costoses. Recentment, diferents autors^{5,6} han estudiat la possibilitat de determinar l'alteració del gen ALK mitjançant immunohistoquímica.

S'ha vist com la immunohistoquímica per la proteïna ALK té una sensibilitat i especificitat elevades, de manera que la correlació entre la FISH i la immunohistoquímica, permet als autors, proposar un algoritme⁵ semblant al que s'aplica actualment en els càncers de mama i gàstric, en referència a *Her-2*. D'aquesta manera amb la immunohistoquímica, només es seleccionarien aquells casos amb expressió dèbil o moderada d'ALK, per a fer estudis moleculars ulteriors per confirmar o descartar l'alteració en el gen ALK, estalviant de fer-los en tots els casos. Les cèl·lules de l'extensió de l'embassament pleural del cas presentat, mostraven també una expressió citoplasmàtica moderada d'ALK.

Conclusions

No excloure la possibilitat de noves neoplàsies primàries en pacients amb altres antecedents neoplàsics, pel que és útil realitzar panells immunocitoquímics bàsics per confirmar possibles orígens tumorals.

Tant les tècniques immunocitoquímiques com els estudis moleculars més complexos poden realitzar-se amb material citològic.

Donats els nous coneixements moleculars en el càncer de pulmó, davant del diagnòstic d'adenocarcinoma pulmonar, no tan sols hem de realitzar l'estudi de les mutacions de K-ras i EGFR, sinó també l'estudi de la translocació del gen ALK. La rellevància de reconèixer aquest darrer subtipus molecular es confirma amb l'èxit terapèutic dels pacients tractats amb el fàrmac inhibidor d'ALK, crizotinib.

Bibliografia

1. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, Fujiwara S, Watanabe H, Kurashina K, Hatanaka H, et al. (2007). Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007 Aug 2;448(7153):561-6.
2. Perner S, Wagner P.L, Demichelis F, Mehra R, LaFargue C.L, Moss B.J, Arbogast S, Soltermann A, Weder W, Giordano T.J, et al. EML4-ALK Fusion

- Lung Cancer: A rare acquired event. *Neoplasia*. 2008 Mar;10(3):298-302.
3. Rikova K, Guo A, Zeng Q, Possemato A, Yu J, Haack H, Nardone J, Lee K, Reeves C, Li Y, et al. (2007). Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer. *Cell*. 2007 Dec 14;131(6):1190-203.
 4. Yoshida A, Tsuta K, Nakamura H, Kohno T, Takahashi F, Asamura H, Sekine I, Fukayama M, Shibata T, Furuta K, et al. (2011). Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2011 Aug;35(8):1226-34.
 5. Yi E.S, Boland JM, Maleszewski JJ, Roden AC, Oliveira AM, Aubry MC, Erickson-Johnson MR, Caron BL, Li Y, Tang H, Shawn Stoddard RN, et al. (2011). Correlation of IHC and FISH for ALK gene rearrangement in non-small cell lung carcinoma. IHC score algorithm for FISH. *J Thorac Oncol*. 2011 Mar;6(3):459-65.
 6. Paik JH, Choe G, Kim H, Choe JY, Ju Lee H, Lee CT, Lee JS, Jheon S and Chung JH. Screening of Anaplastic Lymphoma Kinase rearrangement by immunohistochemistry in non-small cell lung carcinoma: correlation with FISH. *J Thorac Oncol*. 2011 Mar;6(3):466-72.
 7. Salido M, Pijuan L, Martínez-Avilés L, Galván AB, Cañadas I, Rovira A, Zanui M, Martínez A, Longarón R, Sole F, Serrano S, Bellosillo B, Wynes MW, Albanell J, Hirsch FR, Arriola E. Increased ALK gene copy number and amplification are frequent in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011 Jan;6(1):21-7.
 8. Hernandez L, Pinyol M, Hernandez S, Bea S, Pulford K, Rosenwald A, Lamant L, Falini B, Ott G, Mason DY, et al. TRK-fused gene (TFG) is a new partner of ALK in anaplastic large cell lymphoma producing two structurally different TFG-ALK translocations. *Blood*. 1999 Nov 1;94(9):3265-3268.

Adenocarcinoma de células basales de glándula salival. A propósito de un caso

O. Pinzón, N. Combalia, R. Orellana, MR. Bella, L. Palacio, G. Marques*, M. Rey

Servicio de Patología. UDIAT-CD

*Servicio de Cirugía General y Digestiva

Hospital de Sabadell. Corporació Sanitària i Universitari Parc Taulí UAB

Sabadell. Barcelona

Introducción

El adenocarcinoma de células basales de glándula salival es un tumor poco frecuente descrito recientemente en la literatura. Se incluyó por primera vez en la clasificación de tumores de glándula salival de la Organización Mundial de la Salud en la de 1991.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de 47 años, sin antecedentes personales de interés, que presenta una lesión nodular de 2,8 cm. de diámetro máximo, de aproximadamente 8 años de evolución, localizada en parótida izquierda, de características hipoeoicas al estudio ecográfico. Se realiza PAAF de la misma.

Citología

Las extensiones muestran fondo hemático y están constituidas por células que se disponen de forma aislada y formando placas de distintos tamaños y formas irregulares, ocasionalmente de disposición tubular. Las células son de tamaño pequeño con un núcleo redondo-ovalado y cromatina fina, escaso citoplasma, aunque algunas presentan un citoplasma amplio (Fig. 1). Se acompañan de abundante material metacromático en la tinción de Diff Quick®, que se presenta en forma aislada y en relación a las células, adoptando formas esféricas y digitiformes (Fig. 2) y ocasionalmente en la periferia de grupos de células en forma de ribete.

Se observa una segunda población celular, de tamaño mayor, con citoplasma microvacuolizado, que en la tinción de PAP presenta núcleos de tamaño grande y levemente irregulares con nucléolo prominente (Fig. 3).

Con estas características se realiza el diagnóstico de tumor epitelial de glándula salival con material de tipo membrana basal, y se recomienda la exéresis de la lesión.

Biopsia

Se realiza una enucleación del tumor parotídeo de 3 cm. de diámetro en la cual se observa una tumora-ción parcialmente encapsulada y en su mayoría bien delimitada, constituida por células que se disponen en nidos, separados por material hialino tipo membrana basal, con focal diferenciación ductal. Presenta dos tipos de células de aspecto basal, una de tamaño pequeño con escaso citoplasma y otras un poco más grandes con citoplasma claro, núcleo redondo, cromatina granular y ocasionalmente nucléolo (Fig. 4). Focalmente se observan áreas de infiltración del tejido adiposo y de la parótida normal, además de un elevado número de mitosis.

Ocasionalmente presentan una diferenciación onco-cítica con marcado pleomorfismo nuclear, que podría corresponder a las células de características atípicas observadas en las extensiones (Fig. 5).

Se realiza el diagnóstico de adenocarcinoma de células basales de glándula salival.

Discusión

El adenocarcinoma de células basales es un tumor raro de glándula salival, predominantemente localizado en parótida, aunque se han descrito casos en glándulas salivales menores. Característicamente presenta dos tipos de células de aspecto basal, con un patrón infiltrante e índice mitótico elevado, además de presentar material de tipo membrana basal.

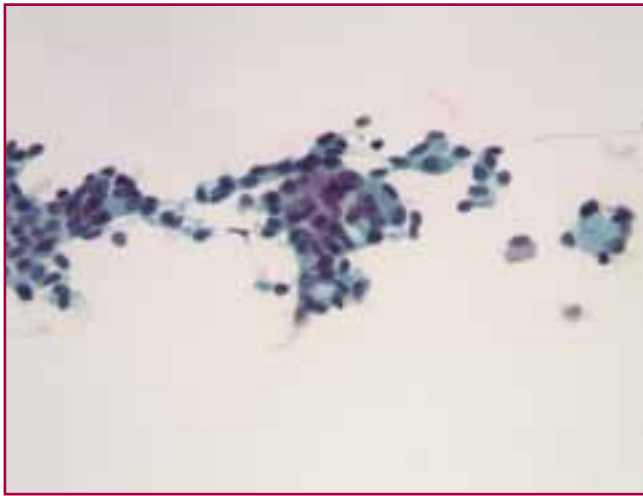


Figura 1. Células de tamaño pequeño con un núcleo redondo-ovalado y cromatina fina, con escaso citoplasma, y algunas con citoplasma amplio (Papanicolaou, X400).

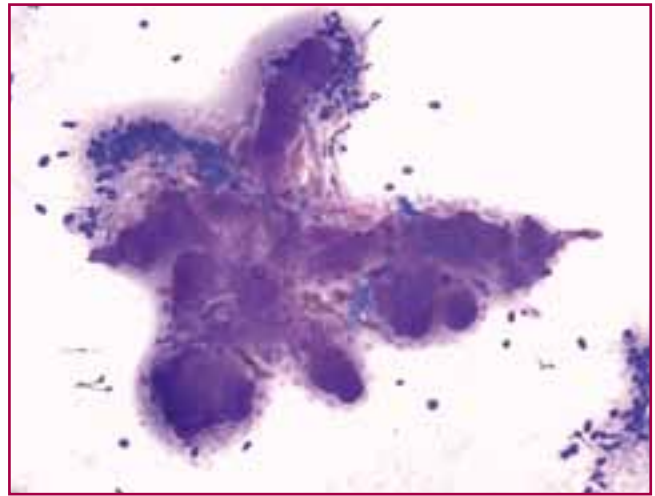


Figura 2. Abundante material metacromático de forma esférica y digitiforme. (Diff Quick®, X200).

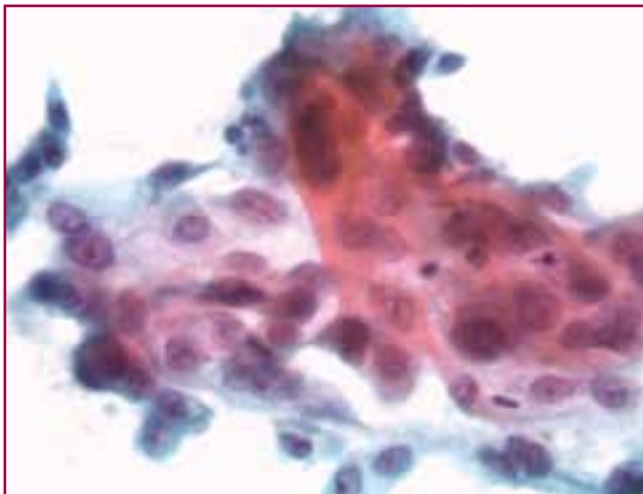


Figura 3. Células de tamaño grande con citoplasma microvacuolizado, con núcleos grandes, discretamente irregulares con nucléolo prominente (Papanicolaou, x1000).

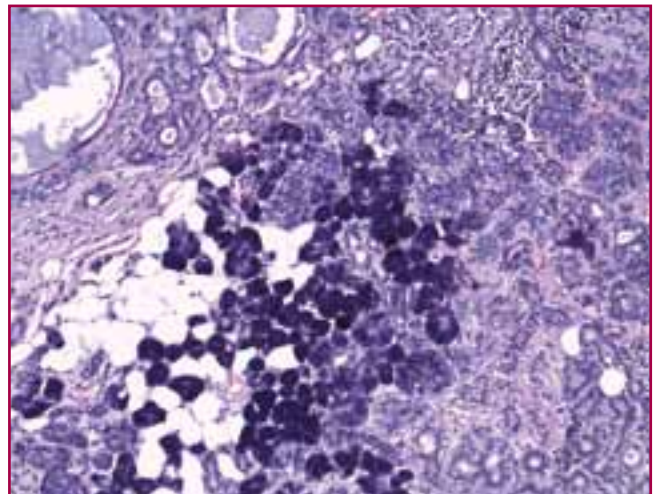


Figura 4. Presencia de dos tipos de células de aspecto basal, una de tamaño pequeño con escaso citoplasma y otras un poco más grandes con citoplasma claro, núcleo redondo, cromatina granular y ocasionalmente nucléolo, que infiltran tejido adiposo y parótida normal (Hematoxilina y eosina, X100).

El diagnóstico de esta entidad se basa principalmente en el patrón infiltrativo de la lesión, por lo que sólo puede hacerse en la pieza quirúrgica, ya que desde el punto de vista citológico es indistinguible del adenoma.

El adenoma y adenocarcinoma de células basales citológicamente se caracterizan por presentar dos grupos de células de aspecto basaloide, unas pequeñas, con núcleo hiper cromático y escaso citoplasma y otras de mayor tamaño, núcleo hiper cromático y moderada cantidad de citoplasma, acompañado de matriz en forma tubular o esférica, que se disponen en grupos

de tamaño variable con empalizada periférica, y ribete de material tipo membrana basal.

El diagnóstico diferencial desde un punto de vista citológico debe hacerse con los tumores de glándulas salivares con matriz extracelular como son el carcinoma adenoide quístico que presenta células de aspecto basal, uniformes, con matriz extracelular de forma esférica; el adenoma pleomorfo es el tumor con matriz extracelular más común de glándulas salivares, que se caracteriza por presentar células epiteliales y mioepiteliales acompañado de matriz metacromática de aspecto fibrilar; el carcinoma mucoepidermoide

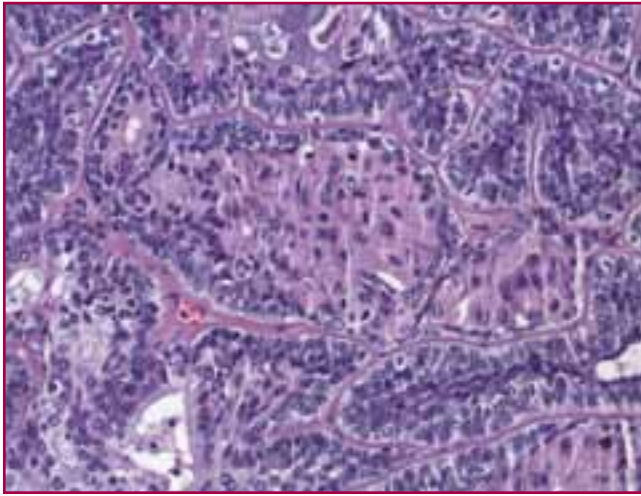


Figura 5. Células con diferenciación oncocítica y marcado pleomorfismo nuclear. (Hematoxilina y eosina, X200).

ex adenoma pleomorfo que presenta células escamosas, mucoides e intermedias; el mioepitelioma y carcinoma mioepitelial son tumores que presentan escasa cantidad de material hialino y moderada celularidad, con células con núcleo ovalado alargado y uniforme; y finalmente el adenocarcinoma polimorfo de bajo grado que es una lesión predominantemente de glándulas salivales menores y paladar que presenta una población monomorfa de aspecto cuboide, con escasa matriz extracelular.

En nuestro caso contábamos con la presencia de dos grupos de células de aspecto basal y el material extracelular, pero no observábamos ejemplos claros de empalizada periférica ni mórulas escamosas; además de contar con una población de células con atipia citológica, lo cual no permitió realizar el diagnóstico de adenoma/adenocarcinoma de células basales.

En conclusión el diagnóstico citológico de los tumores de glándula salival con material tipo membrana basal es amplio y, aunque hay algunas características distintivas en cada uno de ellos, el diagnóstico específico puede ser difícil. Así mismo no podemos diferenciar citológicamente entre un adenoma y un adenocarcinoma de células basales, ya que el criterio principal es la infiltración.

Bibliografía

1. Faquin W., Powers C. Salivary gland Cytopathology. Essential in Cytopathology. Springer. 2008.
2. Hara H., Oyama T., Saku T. Fine needle aspiration cytology of basal cell adenoma of the salivary gland. *Acta Cytol* 2007; 51:685-691.
3. Hirsch D., Miles C., Dierks E. Basal cell adenocarcinoma of the parotid gland: Report of a case and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65:2385-2388.
4. Jayakrishnan A. Elmalah I., Hussain K., Odell E. Basal cell adenocarcinoma in minor salivary glands. *Histopathology* 2003, 42, 610-614.
5. Parashar P., Baron E., Papadimitriou J. Basal cell adenocarcinoma of the oral minor salivary glands: review of the literature and presentation of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103:77-84.
6. Ward B., Seethaka R., Barnes E., Lai S. Basal cell adenocarcinoma of a hard palate minor salivary gland: case report and review of the literature. *Head & Neck Oncology* 2009, 1:41.

Hepatocarcinoma

Xavier Xiol

Servei d'Àparell Digestiu. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

El carcinoma hepatocel·lular o hepatocarcinoma és la neoplàsia primària de fetge més freqüent. És la cinquena neoplàsia més prevalent a l'home i la vuitena a la dona i, globalment a nivell mundial, ja és la sisena neoplàsia més freqüent i la tercera causa de mort per càncer. El principal factor de risc associat a la seva aparició és la cirrosi hepàtica, especialment la secundària a la infecció pel virus de la hepatitis B i C i a l'alcohol.

La seva distribució mundial és molt heterogènia i està estretament relacionada amb la diferent prevalença dels factors de risc associats a aquesta neoplàsia. La incidència és màxima a àrees del sud-est asiàtic o Àfrica subsahariana, on tenen una alta taxa d'infecció per hepatitis B, i arriba a 15 casos/100.000 habitants/any. Al sud d'Europa, com a Espanya la incidència és intermèdia, 5-10 casos per cada /100.000 habitants/any, i està relacionat amb el virus C i l'alcohol, que són les causes més freqüents de cirrosi al nostre medi. L'edat mitjana d'aparició és a Àsia i Àfrica entre els 40-50 anys i al nostre medi entre els 50-60 anys.

El cribatge dels pacients de risc és l'única mesura per intentar un diagnòstic precoç ja que el tumor no acostuma a donar símptomes. Donat que el principal factor de risc d'hepatocarcinoma és la presència de cirrosi hepàtica, s'han de considerar candidats a cribatge tots els pacients cirròtics independentment de la seva etiologia. No cal fer cribatge en els pacients Child-Pugh C que no siguin candidats a trasplantament hepàtic, donat que tampoc serien candidats a cap tractament curatiu ni paliatiu. En cas d'infecció pel virus de la hepatitis B (HBs Ag positiu) existeixen pacients amb risc de desenvolupar hepatocarcinoma sense cirrosi, en els que també s'aconsella control ecogràfic cada 6 mesos: africans de més de 20 anys, asiàtics de més de 40 anys (homes) o 50 anys (dones), i persones amb història familiar d'hepatocarcinoma.

La diferència entre l'hepatocarcinoma i altres càncers és el fet que coincideixin dos malalties, cirrosi i tumor. El seu pronòstic depèn tan de l'estadiatge del tumor,

com de l'alteració de la funció hepàtica produïda per la cirrosi, de tal forma que les opcions terapèutiques i la supervivència venen determinades pels dos factors. Per l'estadiatge tumoral es valora la mida del tumor i el número de nòduls. L'estadiatge de la cirrosi es fa en base a models pronòstics, que el més utilitzat segueix sent l'índex de Child-Pugh que inclou 5 variables a la que se'ls hi dona 1, 2 o 3 punts tal com es mostra taula 1.

Es consideren Child-Pugh A els pacients amb 5-6 punts. La seva supervivència esperada a 5 anys és del 80% i l'aparició d'hepatocarcinoma afecta clarament el seu pronòstic. Els pacients amb 10 o més punts són Child-Pugh C, la seva supervivència esperada es inferior al 10% a l'any i per tan l'aparició d'hepatocarcinoma no varia especialment el seu pronòstic.

Actualment disposem de cinc possibles tractaments per l'hepatocarcinoma, tres curatius (resecció hepàtica quirúrgica, trasplantament hepàtic i radiofreqüència) i dos paliatius (quimioembolització i sorafenib).

La cirurgia està reservada únicament a un petit subgrup de pacients amb tumor únic, situat al lòbul esquerre o en situació perifèrica al lòbul dret, amb molt bona funció hepàtica (Child-Pugh A), i sense hipertensió portal clínicament significativa. En aquest cas s'obtenen supervivències del 50-70% als 5 anys, encara que la supervivència lliure de malaltia es una mica inferior.

El trasplantament hepàtic es el millor tractament ja que es l'únic que cura tan la cirrosi com el tumor. Està indi-

Taula 1. Classificació de Child-Pugh.

	1 punt	2 punts	3 punts
Albúmina	> 35 gr/l	28-35 gr/l	< 28 gr/l
Bilirubina	< 34 µmol/l (< 2 mgr/dl)	34-50 µmol/l (2-3 mgr/dl)	>50 µmol/l (> 3 mgr/dl)
T Protrombina	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
Ascites	No	Tractable	Refractària
Encefalopatia	No	Grau I/II	Grau III/IV

Taula 2. Performance status (PS).

GRAU	
0	Capaç de portar una activitat normal sense restriccions.
1	Pacient ambulatori amb discreta restricció de l'activitat.
2	Ambulatori. Capaç de tenir cura de si mateix, però incapaç de portar a terme un treball. Enllitat menys del 50% del dia.
3	Cura de si mateix limitada. Enllitat més del 50% del dia.
4	Confinat a una cadira o enllitat. Incapaç de tenir cura de si mateix.

cat en pacients que presenten un tumor que compleix els criteris de Milà: tumor únic menor o igual a 5 cm o fins a 3 nòduls menors de 3 cm, independentment de la funció hepàtica. La supervivència als 5 anys es del 70%.

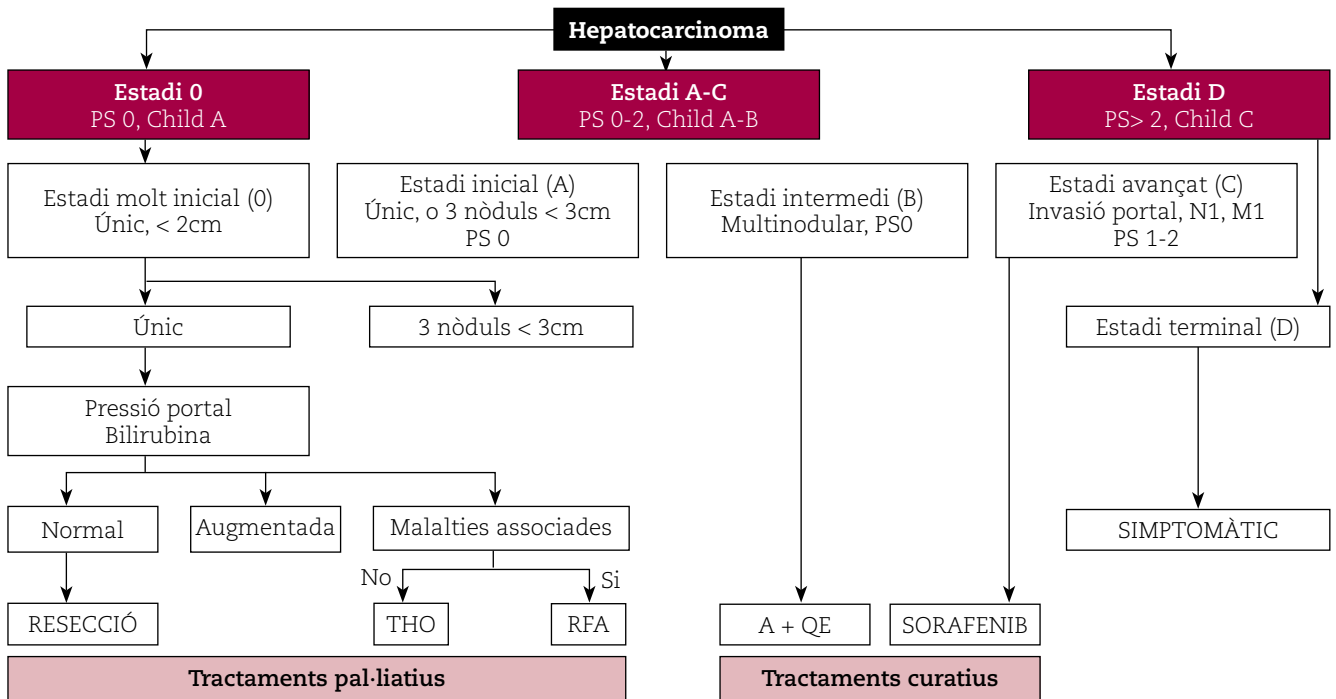
La radiofreqüència consisteix en la destrucció del tumor a través de calor produït per ondes d'alta freqüència. Es realitza guiada per ecografia i aconseguen l'ablació del tumor en una sola sessió. S'ha de considerar quan el tumor és únic i menor de 5 cms (o dos tumors inferiors a 3 cms), en pacients Child A o B i coagulació acceptable. En pacients Child A amb un sol tumor de menys de 3 cm obté molt bona supervivència (70% als 5 anys).

La quimioembolització es basa en la vascularització arterial de l'hepatocarcinoma i consisteix en injectar selectivament a través d'una arteriografia, un agent quimioteràpic incrustat en un mitjà transportador (Lipiodol o DC Beads) ocluint posteriorment el flux arterial. Està indicat en subjectes asimptomàtics amb funció hepàtica conservada (Child-Pugh A o B sense ascites), amb hepatocarcinoma multinodular sense invasió vascular ni extensió extrahepàtica. Aquest tractament és pal·liatiu i obté una supervivència mitjana de 20 mesos.

El sorafenib, es l'únic fàrmac eficaç en la tractament de l'hepatocarcinoma. És un inhibidor multicinasa que actua bloquejant diferents vies de senyalització associades a la proliferació cel·lular tumoral i ha demostrat millorar la supervivència de pacients amb hepatocarcinoma avançat amb bona funció hepàtica (Child-Pugh A). En un estudi clínic controlat contra placebo (estudi SHARP) es va obtenir una supervivència mitjana de 10,7 mesos respecte a 7,9 mesos amb placebo.

A la figura 1 es pot veure la classificació del Barcelona Clinic Liver Center que relaciona cada modalitat de tractament amb l'estadiatge del tumor i de la cirrosi i a la taula 2 el performance status (que valora l'estat general del pacient)

Figura1. Classificació de Barcelona Clinic Liver Center.



Abreviatures: PS: Performance status; THO: Trasplantament hepàtic; RFA: Radiofreqüència; A + QE: Arteriografia i quimembolització

Lesiones focales hepáticas: un enfoque clínico y radiológico

Carlos Valls

Servicio de Radiología. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL.
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

La detección y caracterización de las lesiones focales hepáticas es uno de los principales problemas diagnósticos en radiología abdominal. La eficacia en el diagnóstico depende, fundamentalmente, de dos factores: la técnica radiológica empleada y el conocimiento de los datos clínicos y analíticos claves del paciente. Aunque el diagnóstico diferencial es potencialmente muy amplio, el enfoque diagnóstico por escenarios clínicos permite, en muchos casos, realizar un diagnóstico específico o reducir el diagnóstico diferencial. En la mayoría de casos las lesiones focales hepáticas serán detectadas por TC o RM. La optimización de la técnica con adquisición multifásica, inyección adecuada de contraste y bobinas específicas en el caso de la RM son elementos básicos para obtener exploraciones de calidad que nos permitan un diagnóstico de certeza.

Fundamentos técnicos de TC y RM y administración de contraste en el hígado

Mediante TC y RM la capacidad de detección de las lesiones focales se basa en las diferencias de densidad o de atenuación entre la lesión focal y el resto del parénquima. En el hígado estas diferencias suelen ser mínimas y es necesario administrar contraste endovenoso para aumentarlas. Con las técnicas de TC y RM convencionales sólo se puede administrar el contraste al parénquima predominantemente durante la fase portal, lo que permite una excelente detección de lesiones hipovasculares como las metástasis. En cambio, las lesiones hipervasculares que se pueden captar de la misma forma que el parénquima normal pueden pasar desapercibidas en esta fase. Gracias a la gran velocidad de adquisición de imágenes de los nuevos equipos de TC helicoidal multicorte y a las nuevas secuencias dinámicas eco de gradiente T1 se puede estudiar el hígado sucesivamente en fase arterial (FA)

y en fase portal (FP). La exploración hepática en fase arterial consiste en estudiar el hígado durante la fase inicial de la administración de contraste (a partir de los 30-35' después del inicio de la inyección). Durante esta fase llega sangre con contraste por vía arterial, pero también llega sangre por vía portal (4 veces más) sin contraste y por ello, el hígado permanece relativamente hipocaptante en fase arterial. En esta fase, las lesiones hipervasculares como el carcinoma hepatocelular captan intensamente el contraste en el contexto de un parénquima hepático que persiste relativamente hipocaptante porque aún no ha recibido sangre opacificada por vía portal. La exploración hepática en fase portal consiste en estudiar el hígado cuando llega suficiente cantidad de sangre opacificada a los sinusoides portales más periféricos y difunde al espacio extravascular. Esta fase empieza 60-70' después del inicio de la inyección, obteniéndose la máxima captación parenquimatosa de contraste. Es precisamente durante esta fase cuando se maximiza la detección de lesiones hipovasculares como las metástasis. Sin embargo, ésta no es la fase óptima para detectar las lesiones hipervasculares ya que suelen captar de la misma forma que el parénquima y pueden pasar desapercibidas.

Escenario 1: Hepatopatía crónica y hepatocarcinoma

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria hepática más frecuente con una incidencia anual que varía entre 250.000 y 1.000.000 de casos. Su distribución geográfica es muy variable, pero se han descrito áreas de alta incidencia, especialmente en el sudeste asiático y el África sub-sahariana en relación con infección crónica por el VHB. En nuestro país la incidencia de CHC es media y la gran mayoría de casos se asocia a hepatopatía crónica e infección

por VHC. La mayoría de pacientes tienen un contexto de cirrosis hepática y más del 70% son VHC+.

A. Semiología radiológica del CHC

La semiología radiológica del CHC es muy variada y refleja las diferencias de vascularización y necrosis del tumor. En la mayoría de los casos el CHC se comporta como una lesión hipervascular en fase arterial, relativamente heterogénea, que rápidamente se hace hipo o isodensa en fases portal y de equilibrio (Fig. 1). Esta disminución rápida de la captación tumoral en fase portal y de equilibrio es lo que se conoce como lavado o “wash-out”. El estudio en fase arterial es absolutamente imprescindible en los pacientes con sospecha de CHC ya que las lesiones hipervasculares se pueden captar de la misma forma que el parénquima normal en fase portal y muchas veces serán isodensas durante esta fase. En cambio, en fase arterial estas lesiones hipervasculares aparecen como lesiones hiperdensas fácilmente detectables (Fig. 1).

Existen una serie de signos semiológicos descritos en la literatura que traducen los cambios arquitecturales del tumor y que pueden ser útiles en el diagnóstico del CHC.

Cápsula tumoral

La cápsula del CHC es una zona fibrosa formada por la condensación y la colagenización de las fibras de reticulina al desaparecer los hepatocitos normales por

el crecimiento expansivo del tumor. Por TC la cápsula tumoral se define como un fino halo tisular de contornos nítidos que rodea total o parcialmente el nódulo tumoral. Las características de captación de las cápsulas son variables, pero suelen ser hipodensas en fase arterial e hiperdensas en fase portal

Patrón en mosaico

Histológicamente el patrón en mosaico del CHC corresponde a una heterogeneidad macroscópica del tumor. Por TC el patrón en mosaico se define como una estructura tumoral interna heterogénea con nódulos y septos de diferente atenuación.

Invasión vascular

La invasión vascular portal es un signo muy sugestivo de CHC que se observa en el 30 al 50% de los casos, aunque excepcionalmente puede verse en otros tumores. La invasión vascular conlleva un pronóstico infausto. La invasión portal es especialmente frecuente cuando el CHC se asocia a hipertensión portal. La arteria hepática es el vaso nutricio del tumor ya que la mayoría de CHC tienen una vascularización arterial dominante y la vena porta es el vaso eferente. La vena porta que atraviesa la cápsula es el punto de menor resistencia y las células tumorales invaden este vaso eferente por progresión tumoral directa y distienden su luz. Semiológicamente se observa un aumento de calibre del vaso y la presencia de material endoluminal hipodenso.

La presencia de hipercaptación de contraste en fase arterial de la trombosis portal es indicativo de trombosis tumoral ya que, de hecho, el trombo está formado por tumor en situación endovascular y se comporta como el tumor primario.

Degeneración grasa

La presencia de degeneración grasa en el CHC (áreas intratumorales de densidad grasa) es un hallazgo relativamente frecuente en los estudios histológicos pero su demostración por imagen es poco frecuente. Las razones de este acúmulo de grasa en las células del CHC no se conocen con precisión pero se han sugerido varios mecanismos como las alteraciones metabólicas en la hepatocarcinogénesis y una insuficiencia del aporte vascular en las fases más precoces del desarrollo neoplásico. En series japonesas la incidencia descrita de grasa macroscópica por TC es sólo del 1.6%. Sin embargo, el desarrollo de las nuevas técnicas de desplazamiento químico “chemical shift” por RM permite la detección de pequeñas áreas de grasa intratumoral con mayor precisión. En las secuencias

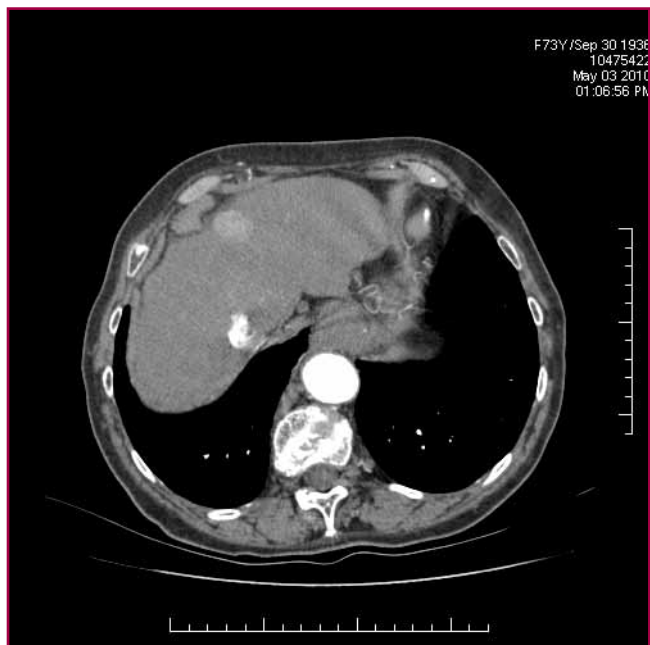


Figura 1. CHC. La TC helicoidal muestra una pequeña lesión hipervascular en el segmento IV compatible con CHC.

Eco de gradiente T1 en fase, las lesiones con grasa y agua son hiperintensas ya que la señal de los protones del agua y de la grasa son aditivas. En cambio, en las secuencias en fase opuesta, la señal de los protones del agua y de la grasa se anulan y los tejidos con grasa y agua aparecen hipointensos Este comportamiento de señal permite caracterizar con gran precisión la presencia de grasa intratumoral en el CHC. Este hallazgo es importante porque en los pacientes con hepatopatía crónica, la detección de un nódulo con áreas de grasa intratumoral es altamente sugestivo de CHC. Además, los CHC con metamorfosis grasa tienen tendencia a ser menos hipervasculares y por tanto, la presencia de grasa puede ser el signo más concluyente para llegar al diagnóstico

B. Diagnóstico diferencial del CHC

El diagnóstico diferencial del CHC en el paciente con hepatopatía crónica incluye lesiones focales hipervasculares e hipovasculares.

Lesiones hipervasculares

Las lesiones que se realzan de forma dominante en la fase arterial incluyen el CHC, los hemangiomas de pequeño tamaño, los nódulos displásicos atípicos, las diferencias transitorias en la atenuación hepática o “transient hepatic attenuation differences” (THAD), la hiperplasia nodular focal, el adenoma hepatocelular y las metástasis hipervasculares. No obstante, el diagnóstico diferencial del CHC puede limitarse a los hemangiomas, las THAD y los extremadamente raros nódulos displásicos hipervasculares.

Lesiones hipovasculares

En pacientes con enfermedad hepática crónica el diagnóstico diferencial de las lesiones hipodensas en fase arterial y portal debe establecerse con el CHC hipovascular, el colangiocarcinoma periférico y los nódulos displásicos y de regeneración. Otras lesiones como los hemangiomas esclerosados o hialinizados, los nódulos necróticos o las metástasis hepáticas de otros tumores primarios son sumamente raras.

Escenario 2-Neoplasia primaria conocida: Metástasis hepáticas

Las metástasis son los tumores hepáticos malignos más frecuentes y en el contexto de pacientes con neoplasia conocida la mayoría de lesiones hepáticas van a ser metastáticas. Generalmente las metástasis son lesiones hipovasculares que aparecen hipodensas respecto al parénquima hepático, pero su semiología pue-

de ser muy variable en función de su vascularización y del tipo de protocolo de inyección de contraste. El diagnóstico de las metástasis hepáticas es crucial ya que este hallazgo tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas. En muchas ocasiones no existen datos clínicos ni analíticos que sugieran diseminación metastática y las exploraciones radiológicas juegan un papel esencial en el diagnóstico. En los últimos años se ha producido una auténtica explosión de nuevas técnicas de diagnóstico por las imagen como los ultrasonidos (US), tomografía computarizada (TC) multicorte, la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (TEP). Sin embargo no existe un consenso claro sobre cual es la técnica óptima para la detección de las metástasis hepáticas. Existen diferentes técnicas de imagen que pueden utilizarse en el diagnóstico de la metástasis hepáticas aunque las técnicas más comúnmente utilizadas son la ecografía, la TC y la RM. En nuestra experiencia, la TC helicoidal en fase portal y de equilibrio, con colimación fina y dosis altas de contraste es la técnica de elección en este contexto y permite una correcta detección y caracterización de las lesiones en casi el 80% de los casos. La RM también es una técnica excelente aunque por razones de coste y de disponibilidad suele reservarse para los pacientes con alergia al contraste yodado, esteatosis hepática importante o bien para resolver las dudas diagnósticas después de la exploración por TC.

A. Semiología de las metástasis hepáticas

La mayoría de las metástasis se comportan como lesiones hipovasculares respecto al parénquima hepático, ya que a diferencia de éste, no tienen una vascularización preferentemente portal sino arterial. Estas lesiones se ven en fase portal como lesiones hipodensas con una captación periférica y continua de contraste y con un halo hipodenso pero su semiología puede ser muy variable en función de su vascularización y del tipo de protocolo de inyección de contraste (Fig. 2).

Las metástasis hipervasculares (tumores endocrinos, melanoma...) son relativamente poco frecuentes y deben estudiarse con TC bifásica ya que muchas de estas lesiones únicamente son visibles en FA. Estas metástasis hipervasculares pueden pasar desapercibidas en un examen únicamente en fase portal. En estos casos se recomienda un estudio sin contraste y un TCHB. En la mayor parte de los casos las metástasis hepáticas de tumor carcinoide o de tumores endocrinos pancreáticos son hipervasculares en fase arterial.



Figura 2. Metástasis de carcinoma colorrectal (CCR). La TC en fase portal muestra una lesió hipodensa en el segmento II que presenta captació periférica continua de contraste.

B. Diagnóstico diferencial

Hemangiomas

El hemangioma es el 2º tumor hepático en frecuencia después de las metástasis, con una prevalencia que oscila entre 1 y 20% de la población. Dada la alta prevalencia de hemangiomas es frecuente que se encuentren en pacientes oncológicos. Los criterios clásicos de Marks y Freeny en los años 80 definían el hemangioma como una lesión hipodensa sin contraste, con captación periférica de contraste e iso-hiperdensa en fase retardada (> 8 minutos). Con estos criterios clásicos sólo el 54% de los hemangiomas son típicos y el 46% son atípicos. Diversos trabajos más recientes como el de Leslie, también con TC convencional, observaron que la presencia de captación periférica, globular y discontinua de contraste isodensa con la aorta durante el estudio por TC en fase portal tenía una especificidad del 100% y una sensibilidad del 67% para dife-

renciar los hemangiomas de las metástasis hepáticas. Otro estudio más reciente con TC helicoidal trifásica (fase arterial, portal y de equilibrio) de Van Leuven y colaboradores demostró que la presencia de hipercaptación homogénea completa en todas las fases o bien una captación globular periférica, discontinua y centrípeta en fase portal tiene un VPP para hemangioma del 100%. Este comportamiento se observó en el 86% de los hemangiomas ($n=59$).

Esteatosis focal

El diagnóstico y la caracterización de la grasa en el hígado es un reto en la práctica diaria de cualquier radiólogo abdominal. En muchas técnicas diagnósticas (US y TC) la presencia de grasa en el hígado puede dañar significativamente la calidad de la exploración. Sin embargo las nuevas técnicas de desplazamiento químico (*chemical shift*) por RM pueden ser utilizadas para superar esa desventaja. La esteatosis focal consiste en la presencia de áreas de parénquima hepático con disminución de su densidad por infiltración de grasa. Normalmente tienen una localización típica (segmentos III y IV por delante de la porta) y alrededor de la vesícula o en situación subcapsular. La esteatosis focal suele presentar una morfología geográfica por TC y se suelen observar vasos intralesionales no distorsionados en su interior. En algunas ocasiones pueden ser nodulares e indiferenciables de las lesiones metastásicas por TC. En estos casos es imprescindible completar el estudio por RM con secuencias en fase y en fase opuesta que demuestran una marcada hiposeñal de estas lesiones en la fase opuesta

Escenario 3: Lesión incidental

A. Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal (HNF), aunque considerada una neoplasia rara, es el segundo tumor benigno más frecuente del hígado después del hemangioma. Al tratarse de un tumor en el que no se ha descrito degeneración maligna y que presenta bajo riesgo de sangrado si se puede hacer un diagnóstico de seguridad por imagen se evitará una resección quirúrgica innecesaria. Esta lesión se encuentra principalmente en mujeres jóvenes en edad fértil pero su tamaño y número no está influido por los anticonceptivos orales. Etiológicamente parece ser debida a una malformación vascular congénita (shunt o hiperperfusión localizada) que produce una hiperplasia hepatocelular. Histológicamente las HNF están formadas por tejido hepático normal con hepatocitos, Sistema Reticulo Endotelial y conductos biliares normales aunque dispuestos

de manera desordenada. Existen ramas arteriales sin ramas portales acompañantes que irrigan los pequeños lóbulos que constituyen la HNF. En nuestra experiencia, el diagnóstico por imagen puede realizarse con seguridad en un contexto clínico adecuado, es decir, ante el hallazgo incidental en una mujer en edad fértil, sin hepatopatía o neoplasia primaria conocida, de una lesión focal hepática que por TC es homogéneamente hipervascular en fase arterial (Fig. 3), con contornos festoneados, se hace hipo o isodensa en fase portal (debido al rápido lavado a través de las venas y sinusoides que se encuentran en la periferia del tumor) y que presenta una área fibrosa central (mal llamada cicatriz central) en un 30% de los casos que es hipodensa en fase arterial y portal y se hace hiperdensa en fase de equilibrio (dada la eliminación lenta de contraste a nivel del tejido mixomatoso que la forma)

La semiología radiológica tanto por TC como por RM es muy típica permite hacer un diagnóstico de seguridad en la mayoría de los casos. En los casos en los cuales la semiología radiológica sea sugestiva pero no concluyente de HNF, se puede realizar una biopsia percutánea. Si el patólogo puede identificar hepatocitos normales y proliferación colangiolar se puede hacer un diagnóstico de seguridad de HNF.

B. Adenoma

El adenoma hepatocelular es un tumor benigno hepático de origen incierto, frecuente en mujeres en edad

fértil, que a diferencia de la HNF sí que se relaciona con la toma de anticonceptivos orales (ATC). Histológicamente el adenoma consiste en una proliferación de hepatocitos normales con una arquitectura anómala sin tríadas portales ni venas centrolobulillares. La mayoría de estas lesiones son más grandes que las HNF y tienen tendencia a la necrosis y a la hemorragia, constituyendo junto con el carcinoma hepatocelular la causa más frecuente de hemorragia hepática no traumática. Debido al riesgo de hemorragia y de transformación maligna, esta lesión debe ser diagnosticada y tratada lo antes posible. Se manifiesta como lesión única en el 80% de los casos y como lesiones múltiples en el 20%.

El diagnóstico por imagen es difícil ya que son lesiones con un patrón semiológico inespecífico. Hacer un diagnóstico de seguridad solamente nos es posible ante una lesión focal hepática con evidencia de sangrado en el contexto de una paciente joven con antecedentes de ingesta de ATC. En el resto de casos el diagnóstico es difícil y generalmente será necesario realizar estudio histológico de la lesión.

En general hacer un diagnóstico de seguridad del adenoma por técnicas de imagen es difícil y únicamente podrá realizarse en el contexto clínico adecuado, es decir, mujer joven con antecedentes de ATC y lesión hepática con cambios de sangrado intratumoral. Si no se dan estas circunstancias las técnicas de imagen no van a poder diferenciar el CHC sobre hígado sano del adenoma. Sin embargo esto no va a tener mucha trascendencia ya que en ambos casos se deberá proceder a resección quirúrgica y estudio histológico. En el resto de casos el objetivo del diagnóstico por la imagen será descartar otro tipo de lesiones benignas como la HNF o el hemangioma que no van a requerir resección quirúrgica.

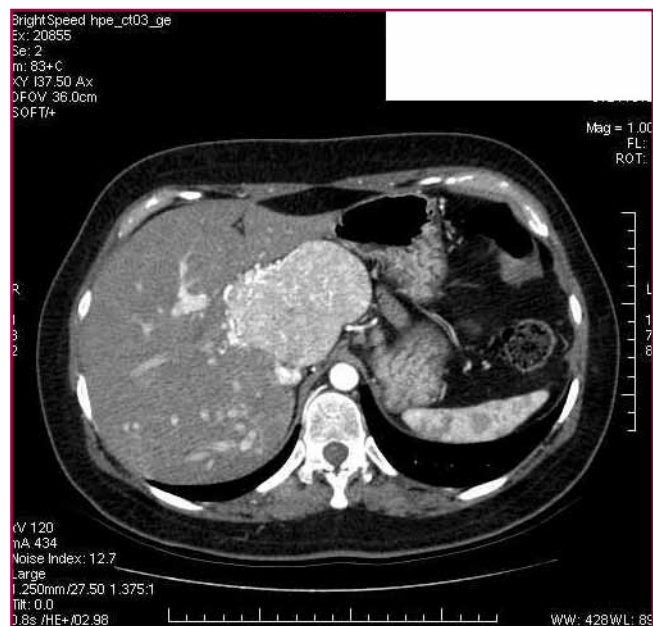


Figura 3. Hiperplasia nodular focal. Gran lesió de contorns festoneats a nivell del lòbul caudal homogeneament hipercaptant en fase arterial.

Bibliografia

1. Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR* 1994; 163:323-331
2. Keogan MT, Edelman RR. Technologic advances in MR imaging. *Radiology* 2001; 220:310-320
3. Stevens WR, Johnson CD, Stephens DH, Batts KP. CT findings in hepatocellular carcinoma: correlation of tumor characteristics with causative factors, tumor size and histologic grade. *Radiology* 1994; 191:513

4. Valls C, Andía E, Sanchez A, et al: Hyperenhancing focal liver lesions: differential diagnosis with helical CT. *AJR*; 173:605-611, 1999
5. Brancatelli G, Federle MP, Blachar A., et al: Heman-gioma in the cirrhotic liver: diagnosis and natural history. *Radiology* 2001; 219:69-74
6. Itai Y, Matsui O: Blood flow and liver imaging. *Radiology* 1997; 202:306-314
7. International Working party. Terminology of nodular hepatocellular lesion. *Hepatology* 1995; 22:983-993
8. Lim JH, Kim CK, Lee WJ, et al: Detection of Hepato-cellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *AJR Am J Roentgenol* 2000; 175:693-698
9. Valls C, Andía E, Sanchez A, Gumà A, Figueras J, Torras J, Serrano T. Helical CT in liver metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability. *Radiology* 2001; 218:55-60
10. Shamsi K, DeSchepper A, Degryse H, et al. Focal nodular hyperplasia of the liver: radiologic findings. *Abdom Imaging* 1993; 18:32-38
11. Sala M, corner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25(2):171-180
12. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of the hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: Challenges and controversies. *Radiology* 2008; 247(2):311-330

PAAF del nòdul hepàtic

M. Solé

BCLC. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. CIBEREhd

En termes teòrics hi ha més de 40 varietats de tumors primaris hepàtics, amb implicacions clíniques molt diverses¹. Per tant, qualsevol aproximació diagnòstica que no inclogui l'estudi anatomopatològic és necessàriament una simplificació. La realitat, però, és que la majoria dels tumors en fetges no cirròtics són metastàsics, y la majoria dels tumors primaris en fetges cirròtics són hepatocarcinomes, i en la pràctica clínica la combinació de dades clíniques i d'imatge permeten orientar el diagnòstic amb precisió considerable. Això es comú en moltes àrees de l'oncologia, però només en el cas de l'hepatocarcinoma les guies diagnòstiques indiquen que es pot prescindir de la biòpsia². En efecte, en el cas dels nòduls de menys de 2 cm en pacients cirròtics, aproximadament el 60% compleixen els criteris considerats suficients per al diagnòstic amb tècniques no invasives³, i aquesta proporció és superior en els nòduls més grans.

La decisió de fer o no biòpsia no depèn solament de la necessitat d'obtenir un diagnòstic, sinó d'altres informacions que eventualment la biòpsia ha de proporcionar, des del punt de vista pronòstic i d'indicació de tractament. En molts pacients que es tracten sense biopsiar no es disposarà mai de teixit o cèl·lules tumorals, bé perquè no són tributaris de cirurgia o transplantament, bé perquè s'apliquin tractaments ablatius abans de la cirurgia⁴. Tanmateix, el valor d'aquesta informació s'ha de contrastar amb el risc de complicacions, i també amb els risc d'errors.

Risc d'errors

El risc de falsos diagnòstics d'hepatocarcinoma (CHC) basats en tècniques d'imatge varia entre l'1 i el 7% segons les sèries^{3,5,6}. El diagnòstic no invasiu s'ha de restringir a centres experimentats amb tecnologia adequada, però en la pràctica és difícil aplicar aquesta norma d'una manera estricta. De totes maneres, no hi ha cap sèrie publicada que reconegui un 100% d'especificitat, perquè el risc d'error és inherent a la tècnica, i no depèn només de la interpretació. Encara que

són molt infreqüents, hi ha lesions que poden presentar el mateix patró dinàmic que el CHC amb tècniques d'imatge⁷.

En contraposició, s'atribueix a la biòpsia un alt percentatge de falsos negatius que retarden el diagnòstic i el tractament dels pacients. En un entorn expert, però, la sensibilitat de la biòpsia supera el 90%, fins i tot en tumors petits⁸. En la nostra experiència, en nòduls inferiors a 2 cm de nova aparició en pacients cirròtics, la sensibilitat per a CHC d'una primera punció és del 70%, però supera el 98% a la tercera punció³. De fet, aquest resultat indica que la principal limitació no és la dificultat diagnòstica dels tumors ben diferenciats, sinó la representativitat de la mostra.

Risc de complicacions

Les complicacions majors de la punció hepàtica són l'hemorràgia i la disseminació tumoral. Una tècnica adequada per personal expert minimitza el risc de complicacions hemorràgiques. El mateix es pot dir de la disseminació pel trajecte de l'agulla, però aquesta eventualitat és més difícil d'avaluar perquè pot ser tardana i no se sol investigar intencionadament. En una revisió recent el risc de disseminació atribuïble a puncions diagnòstiques es va estimar en el 2.7%⁹. Entre altres debilitats evidents, aquest estudi mostra dos fets destacables: 1. Tots els articles revisats menys un corresponen a estudis retrospectius, en els quals cal suposar que es parteix d'un cas índex, i per tant la incidència global es sobreestima; en efecte, en l'estudi prospectiu la incidència és zero. 2. Encara que en la revisió no s'indica, dels 24 casos de disseminació dels quals es coneixia l'agulla utilitzada, només en un s'havia fet servir agulla d'aspiració de 21G, mentre que 22 corresponen a agulles de tall de diferents calibres.

Agulla de tall o PAAF

La PAAF presenta avantatges clars respecte de l'agulla de tall: Menys complicacions, possibilitat d'avalu-

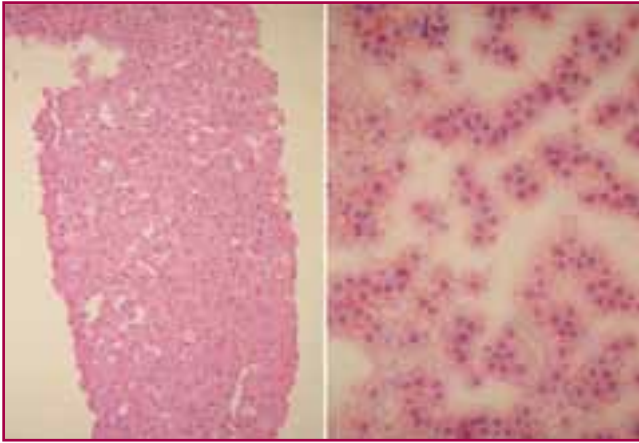


Figura 1. Imatge de biòpsia i PAAF del mateix nòdul. L'alteració estructural és molt més evident en l'extensió citològica (pèrdua de cohesivitat).

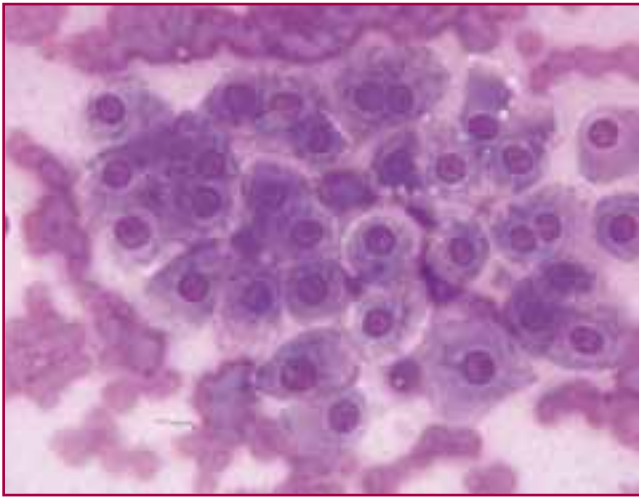


Figura 2. Atípia característica dels CHC ben diferenciats: Nuclis uniformement augmentats de mida amb nuclèol prominent.

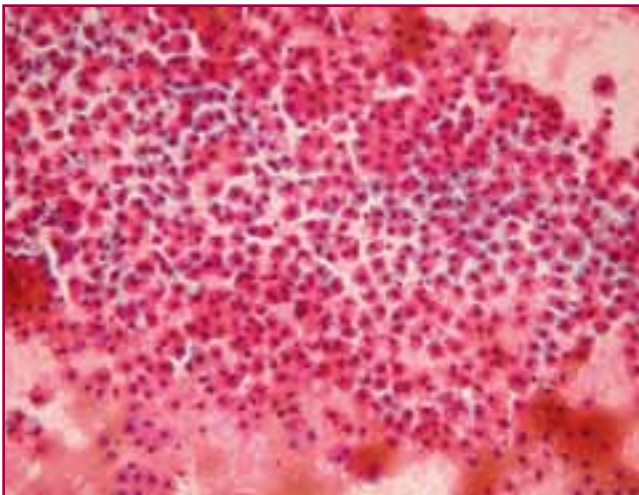


Figura 3. CHC molt ben diferenciats: Patró dispers amb hepatòcits uniformement petits.

ació immediata del material i facilitat per preservar la mostra en condicions òptimes per estudis moleculars. L'ús de la PAAF, però, s'ha desaconsellat explícitament en el diagnòstic de nòduls petits per un grup internacional de patòlegs hepàtics¹⁰. Deixant de banda que no s'aporta cap evidència, l'argument utilitzat (no n'hi ha prou amb les característiques cel·lulars, cal avaluar també l'estructura) fa evident que els membres d'aquest grup no han vist mai una PAAF hepàtica, i per tant no estan qualificats per opinar al respecte. La PAAF permet combinar citologia i microhistologia, i en les extensions citològiques l'avaluació de característiques estructurals és fonamental en totes les aplicacions d'aquesta tècnica. En el cas concret del CHC, hi ha criteris estructurals que es poden avaluar millor en la PAAF que en la biòpsia (Fig. 1). En la nostra experiència amb nòduls de menys de 2 cm, la majoria es diagnostiquen amb PAAF³; fent una anàlisi d'intenció (tenint en compte els casos en que la biòpsia no es pot realitzar per risc de complicacions o difícil accés, a més dels falsos negatius), la sensibilitat de la biòpsia seria inferior al 40%, mentre que la PAAF supera el 90%. De fet, la principal limitació de la PAAF és que la majoria dels patòlegs no la saben utilitzar.

És conegut que en el fetge cirròtic hi ha lesions presumptament precursoras del CHC (nòduls displàsics) difícils de distingir del CHC ben diferenciats. En realitat, la naturalesa exacta del que anomenem nòduls displàsics no és coneguda, i en la pràctica diària aquest diagnòstic reflecteix la incapacitat del patòleg per arribar a un diagnòstic de certesa. Per tant, els criteris diagnòstics establerts per a la biòpsia, que són pobres i subjectius¹⁰, no tenen per què ser considerats el «gold standard». Fent servir una combinació de criteris citològics (atípia, reducció uniforme de la mida cel·lular, aspecte clonal) i estructurals (dispersió, disposició irregular, capilars) es poden reconèixer CHC ben diferenciats millor que en les biòpsies amb agulla. Cal tenir en compte, però, que fins i tot en tumors de menys de 2 cm, la majoria són moderadament o mal diferenciats, i la freqüència de CHC molt ben diferenciats («early») és molt baixa.

Perspectives de futur

A part del diagnòstic, la biòpsia del CHC ofereix informació d'interès pronòstic^{11, 12}, però aquesta no es fa servir en la presa de decisions, amb la intenció deliberada d'establir que la biòpsia és innecessària. De moment, les noves plataformes moleculars no aporten informació significativament millor que la morfologia¹³, però probablement en un futur pròxim existeixin sig-

natures amb valor predictiu clau¹⁴ que justifiquin l'obtenció de teixit de forma sistemàtica. Mentrestant, la validació dels estudis en curs ja requerirà cohorts de tumors amb biòpsia prèvia al tractament. Adquirir pe-

rícia en el diagnòstic i garantir un processament adequat de les mostres són les claus per a que el paper del citopatòleg torni a ser central en el maneig dels pacients amb CHC.

Bibliografia

1. Bosman FT, et al. (Eds). WHO Classification. Tumors of the Digestive System. IARC 2010
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology* 2011; 53:1020-22
3. Forner A, Vilana R, Ayuso C. et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;47:97-104
4. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012 31; 379:1245-55
5. Torzilli G, Minagawa M, Takayama T, et al. Accurate preoperative evaluation of liver mass lesions without fine-needle biopsy. *Hepatology* 1999;30:889-93.
6. Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, et al. Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadveric liver allocation in the era of MELD. *Liver Transpl* 2004;10:42-8.
7. Rimola J, Forner A, Tremosini S et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma 2cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol*. 2012 Feb 4. [Epub ahead of print]
8. Caturelli E, Solmi L, Anti M, et al. Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut* 2004;53:1356-62.
9. Silva MA, Hegab B, Hyde C., A systematic review and meta-analysis lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: Needle track seeding following biopsy of liver. *Gut* 2008;57:1592-1596
10. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009, 49:658-664.
11. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver Int*. 2009;29:502-10
12. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Sem Liver Dis*. 2010;30:61-4
13. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 2009;69:7385-92
14. Mínguez B, Hoshida Y, Villanueva A et al. Gene-expression signature of vascular invasion in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011; 55:1325-31.

Visita a **Montserrat**





Aplicació en citologia de la nova classificació del carcinoma de pulmó, a propòsit d'un cas

Núria Baixeras

Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Història clínica

Home de 35 anys, fumador de 10 a 15 cigarretes/dia durant 13 anys, sense altres antecedents d'interès.

Acut a urgències per disminució de l'agudeses visual a l'ull esquerre d'un més d'evolució, es enviat al Servei d'oftalmologia on s'evidencia una lesió coròidea suprapapil·lar que provoca plects retinians i desprendiment retinià serós inferior i que és ecogràfica i clínicament compatible amb metastasi coròidea.

S'amplia l'estudi amb Rx de tòrax i analítica sense alteracions, una ecografia abdominal sense lesions d'aspecte neoplàsic, una ecografia testicular normal i RMN cerebral normal. Al PET-SCAN s'observen dues àrees hipermetabòliques al segment apical del lòbul superior dret, una suggestiva de tumor primari i altra d'adenopatia hilar.

Es realitza PAAF guiada per TAC del nòdul pulmonar.

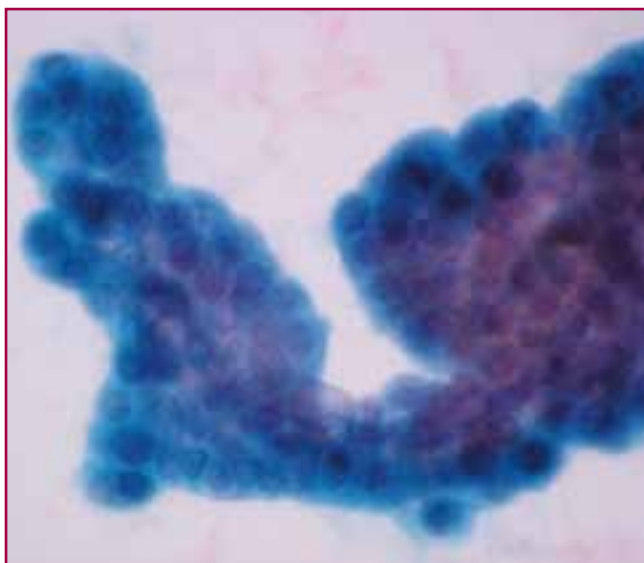


Figura 1. Papanicolaou X600.

Troballes citològiques

A les extensions s'observen grups cohesius i tridimensionals de cèl·lules epitelials en fragments de fibrina i de forma dispersa. Els grups tenen marges arrodonits i estan integrats per cèl·lules de nucli oval, de membrana irregular amb cromatina clara i nuclèol. Els citoplasmes són microvacuolats i en el marge dels grups estan orientats cap a la perifèria (Fig. 1). També s'observen cèl·lules aïllades.

El bloc cel·lular és hemàtic amb escassos grups de les mateixes característiques abans descrites.

En l'estudi immunocitoquímic es va demostrar expressió de CK7 i Ck20 però no de TTF-1, CDX2 ni PSA.

Diagnòstic citològic

Adenocarcinoma. Les troballes citològiques i immunocitoquímiques suggereixen adenocarcinoma bronquioloalveolar de tipus mucinos.

Es va enuclear l'ull esquerre i es va procedir a toracotomia amb intenció de ressecat tota la malaltia pulmonar però es van trobar múltiples nòduls en el pulmó dret i implants pleurals i només es realitzaren biòpsies.

Diagnòstic histològic

Tant la lesió pulmonar subpleural, les lesions pleurals, el gangli mediastínic i la lesió ocular es van diagnosticar com metastasi d'adenocarcinoma CK7 i CK20 positius i TTF-1 negatiu compatible amb adenocarcinoma primari pulmonar de tipus mucinos.

Discussió

Aquest cas serveix per il·lustrar que el terme carcinoma bronquioloalveolar incloïa tumors solitaris petits i

no invasius perifèrics amb supervivència del 100% als 5 anys, adenocarcinomes amb invasió mínima amb supervivència aproximada del 100% als 5 anys, adenocarcinomes invasius de tipus mixt, adenocarcinomes mucinosos i adenocarcinomes disseminats amb supervivència molt curta.

Les successives classificacions de la OMS de 1967, 1981 i 1999 del carcinoma de pulmó estaven fetes per patòlegs per a patòlegs i estaven basades en criteris morfològics exclusivament en la peça de resecció. La classificació de la OMS de 2004 ja introdueix informació rellevant clínica i genètica i la classificació citològica però no la de les biòpsies petites. A més en els últims anys s'han realitzat avenços en la correlació radiològica -anatomia patològica i integració de les dades immunohistoquímiques i moleculars.

Aproximadament el 70% de carcinomes de pulmó que es diagnostiquen i estadifiquen en biòpsia i/o citologia ja es presenten com localment avançats o amb metàstasi.

La terapèutica per aquests tumors en estadis avançats també s'ha desenvolupat en els últims anys. Les principals descobertes són:

1. Mutacions d'**EGFR** estan associades a millor pronòstic i resposta als inhibidors de tirosinquinasa (TKIs) com a tractament de primera línia en adenocarcinoma de pulmó en estadis avançats. I recentment s'ha identificat un nou biomarcador predictiu, la **translocació EML4/ALK**. Aquesta translocació es pot demostrar per FISH i quan hi és present hi ha una taxa de resposta a crizotinob (inhibidor de MET i ALK).
2. **Bevacizumab** està contraindicat en pacients amb carcinoma escamós en estadis avançats per perill d'hemorràgia greu.
3. **Permetrexed** és més eficaç en pacients amb adenocarcinoma o carcinoma no cèl·lula petita sense especificar que en carcinoma escamós.

Tota aquesta sèrie de fets han portat a la realització d'una nova classificació que integri la nova informació. En la gestació d'aquesta classificació han participat patòlegs, radiòlegs, cirurgians toràcics, oncòlegs clínics i biòlegs moleculars. És la **Classificació multidisciplinària de la IASLC/ AMT/ ERS** (Associació Internacional per l'estudi del Càncer de Pulmó/ Societat Toràctica Americana/ Societat Respiratòria Europea).

Les principals aportacions són una nova classificació de les lesions preinvasives i de l'adenocarcinoma en les peces de resecció (Taula 1) i la nomenclatura a uti-

Table 1. IASLC/ATS/ERS Classification of Lung Adenocarcinoma in Resection Specimens.

Preinvasive lesions

- Atypical adenomatous hyperplasia
- Adenocarcinoma in situ (≤ 3 cm formerly BAC)
 - Nonmucinous
 - Mucinous
 - Mixed mucinous/nonmucinous

Minimally invasive adenocarcinoma (≤ 3 cm lepidic predominant tumor with ≤ 5 mm invasion)

- Nonmucinous
- Mucinous
- Mixed mucinous/nonmucinous

Invasive adenocarcinoma

- Lepidic predominant (formerly nonmucinous BAC pattern, with > 5 mm invasion)
- Acinar predominant
- Papillary predominant
- Micropapillary predominant
- Solid predominant with mucin production

Variants of invasive adenocarcinoma

- Invasive mucinous adenocarcinoma (formerly mucinous BAC)
- Colloid
- Fetal (Low ang high grade)
- Enteric

BAC, bronchioloalveolar carcinoma; IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer; ATS, American Thoracic Society; ERS, European Respiratory Society.

litzar en mostres obtingudes per biòpsia petita i/o citologia (Taula 2).

El resum de les principals recomanacions i consells de bona pràctica en el cas de la citologia és el següent:

- El teixit haurà d'ésser **processat** no només per **diagnòstic morfològic** si no també aprofitat per estudis **moleculars**.
- Quan es disposi de **biòpsia i citologia** el **diagnòstic** s'haurà de fer **coordinadament** per arribar a un diagnòstic el més específic possible i sense discordances.
- S'haurà de realitzar **bloc cel·lular** de les mostres citològiques.
- Especificar sempre si el diagnòstic es realitza només basat en la morfologia o també en tincions especials.
- Els termes **adenocarcinoma in situ** i **adenocarcinoma mínimament invasiu** no s'han d'utilitzar en biòpsia petita o citologia.

Table 2. IASLC/ATS/ERS Classification for Small Biopsies/Cytology.

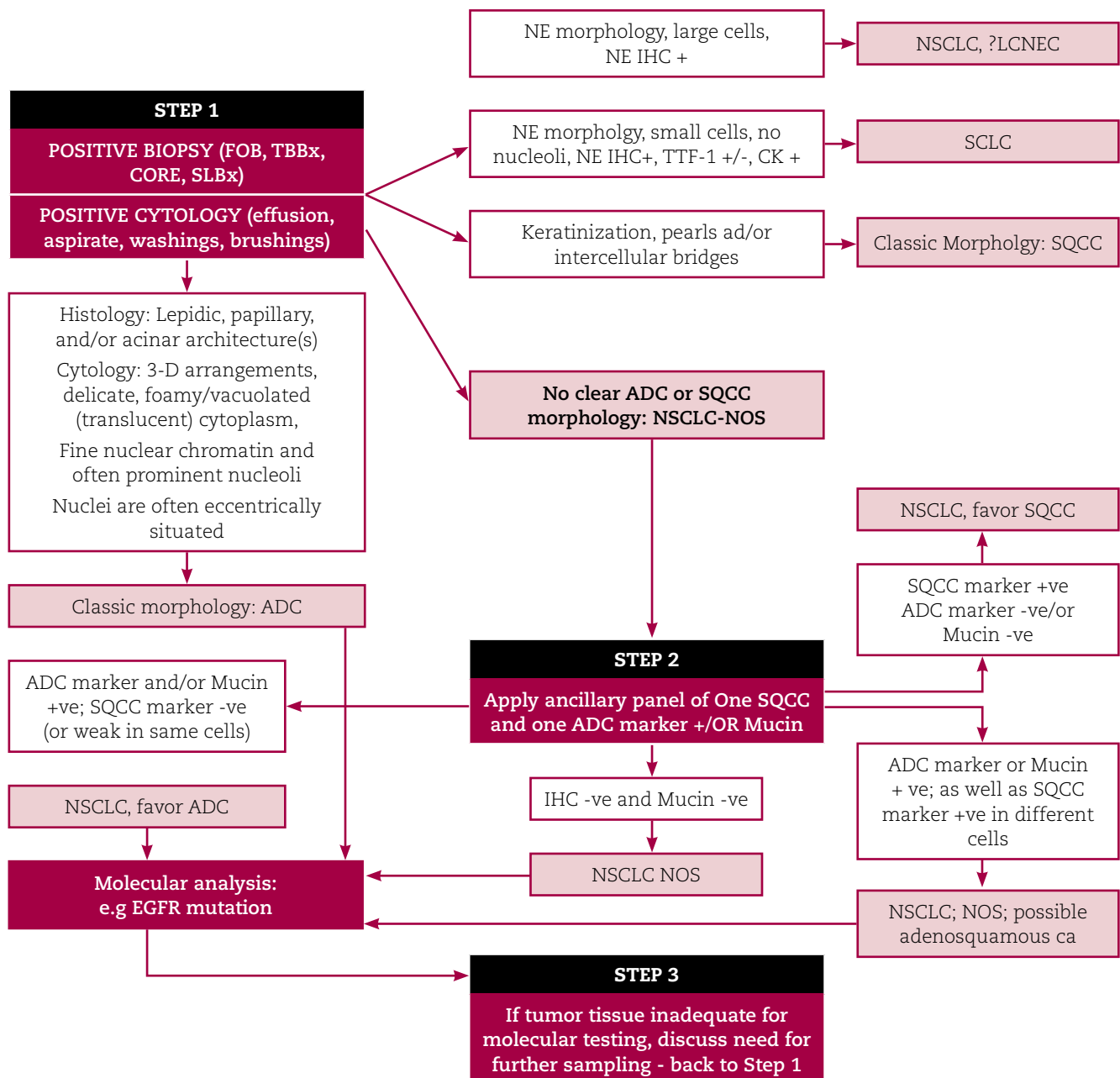
2004 WHO Classification	Small Biopsy/Cytology: IASLC/ATS/ERS
ADENOCARCINOMA Mixed subtype Acinar Papillary Solid	<i>Morphological adenocarcinoma patterns clearly present:</i> Adenocarcinoma describe identifiable patterns present (including micropapillary pattern not included in 2004 WHO classification) Comment: if pure lepidic growth-mention an invasive component cannot be excluded in this small specimen
Bronchioloalveolar carcinoma (nonmucinous)	Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, add note: an invasive component cannot be excluded)
Bronchioloalveolar carcinoma (mucinous)	Mucinous adenocarcinoma (describe patterns present)
Fetal	Adenocarcinoma with fetal pattern
Mucinous (colloid)	Adenocarcinoma with colloid pattern
Signet ring	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and signet ring features
Clear cell	Adenocarcinoma with (describe patterns present) and clear cell features
No 2004 WHO counterpart-most will be solid adenocarcinomas	<i>Morphological adenocarcinoma patterns not present (supported by special stains)</i> Non-small-cell carcinoma (NSCLC), favor adenocarcinoma
SQUAMOUS CELL CARCINOMA Papillary Clear cell Small cell Basaloid	<i>Morphological squamous cell patterns clearly present:</i> Squamous cell carcinoma
No 2004 WHO counterpart	<i>Morphological squamous cell patterns not present (supported by special stains):</i> NSCLC, favor squamous cell carcinoma
SMALL CELL CARCINOMA	Small cell carcinoma
LARGE CELL CARCINOMA	NSCLC, not otherwise specified (NOS)
Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC)	NSCLC with neuroendocrine (NE) morphology (positive NE markers), possible LCNEC
Large cell carcinoma with NE morphology (LCNEM)	NSCLC with NE morphology (negative NE markers)-see comment Comment: This is a non-small-cell carcinoma where LCNEC is suspected, but stains failed to demonstrate NE differentiation
ADENOSQUAMOUS CARCINOMA	<i>Morphological squamous cell and adenocarcinoma patterns present:</i> NSCLC, NOS (comment that glandular and squamous components are present) Comment: This could represent adenosquamous carcinoma
No counterpart in 2004 WHO classification	<i>Morphological squamous cell or adenocarcinoma patterns not present but immunostains favor separate favor glandular and adenocarcinoma component</i> NSCLC, NOS (specify the results of the immunohistochemical stains and the interpretation) Comment: This could represent adenosquamous carcinoma
Sarcomatoid carcinoma	Poorly differentiated NSCLC with spindle and/or giant cell carcinoma (mention if adenocarcinoma or squamous carcinoma are present)

IASLC/ATS/ERS, International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society; WHO, World Health Organisation.

- Quan els criteris morfològics siguin clars s'ha de diagnosticar **adenocarcinoma** i **carcinoma escamós**.
- Si morfològicament no es possible fer la distinció entre adenocarcinoma i carcinoma escamós es farà un panell reduït d'anticossos (Esquema 1) i en funció del resultat es diagnosticarà **carcinoma no cèl·lula petita suggereix adenocarcinoma** (basat en estudi immu-

nocitoquímic TTF1 +, p63 - o dèbil) o **carcinoma no cèl·lula petita suggereix carcinoma escamós** (p63+, TTF1 -).

- Si un tumor no té trets de diferenciació escamosa o glandular i els marcadors immunocitoquímics són negatius es diagnosticarà com **carcinoma no cèl·lula petita sense especificar**.
- El **carcinoma de cèl·lula gran** no es pot diagnosticar en citologia ja que es necessari l'estudi de



Esquema 1. Algorisme diagnòstic en biòpsia petita i citologia.

tot el tumor per excloure diferenciació d'altres tipus histològics.

- El **carcinoma adenoescamós** i el **carcinoma pleomòrfic** no es poden diagnosticar en citologia perquè s'ha de tenir prou representació tumoral per confirmar al menys el 10% de component adenocarcinoma o carcinoma escamós (carcinoma adenoescamós) o de cèl·lules gegants o fusi-formes (carcinoma pleomòrfic).
- El **carcinoma neuroendocrí de cèl·lula gran** només es pot diagnosticar en citologia si hi ha una diferenciació inequívoca morfològica i immuno-citoquímica (sinaptofisina, cromogranina o CD56 positius). Si no es així s'han d'utilitzar els termes **carcinoma no cèl·lula petita amb morfologia neuroendocrina** o **carcinoma no cèl·lula petita amb diferenciació neuroendocrina**.
- Evitar el terme carcinoma no escamós.

Bibliografia

1. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2011; 6(2): 244 – 278.
2. Travis WD, Rekhtman N. Pathological Diagnosis and classification of lung cancer in small biopsies and cytology: strategic management of tissue for molecular testing. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2011; 32(6): 22 - 31.
3. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and Genetics: Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon, France: IARC;2004.

Maneig de mostres citològiques

Ramón Muns

Hospital de Mataró

Barcelona

Si repassem revistes mèdiques, especialment els articles en que es parla de casos, ens adonarem que amb molta freqüència es descriuen lesions o tumors que són sistemàticament diagnosticats per mitjà d'una biòpsia, quant moltes d'aquestes lesions serien perfectament diagnosticables amb una PAAF, en molt menys temps, amb mínim discomfort pel malalt i per un cost molt més baix. Crec que un dels principals motius per els que això passa és per la baixa qualitat de les mostres citològiques, tant pel que fa referència a la quantitat de mostra com al seu processat. Cal, doncs, que ensenyem als clínics que han de treballar amb nosaltres (principalment cirurgians i radiòlegs) a fer correctament les puncions, i cal també evitar que s'entestin a fer ells les extensions, doncs crec que no m'equivoico si dic que mai les fan com nosaltres les fem al laboratori de citologia.

Un mecanisme fonamental de cara a optimitzar els resultats de les PAAFs és la valoració immediata. Això potser no cal fer-ho sistemàticament en tots els casos (sovint amb experiència ja es veu que la mostra és representativa), però sí en aquells casos de dubte o quan impliquin prendre decisions importants o urgents.

El tipus d'agulla i el calibre creiem que s'han de consignar, doncs les possibles complicacions d'una punció solen estar directament relacionades amb el gruix de l'agulla. Hom ha calculat que doblant el calibre de l'agulla es multiplica per 60 el risc de sembra tumoral¹.

La utilització de pistoles, com la coneguda Cameco® ens permet amb una mà immobilitzar la lesió mentre que amb l'altra fem la punció i mantenim el buit. Sobretot és útil en nòduls mòbils, petits. L'ús d'anestèsia local en ocasions té avantatges (determinats pacients o localitzacions), però pot interferir en la qualitat de la mostra.

La tècnica de la PAAF és simple, però s'ha de conèixer. Un dels problemes és l'apreciació incorrecta de la mida o la localització de la lesió, que fa que a la mos-

tra no hi sigui representada, amb gran sorpresa del qui ha punxat que sol assegurar que "estava dintre". Un dels grans avantatges de que ens ho portin és que ho podem mirar immediatament i, si la mostra no és bona, es pot repetir la PAAF. En molts casos, millorant el mostreig o fent servir una agulla més llarga, al segon intent sí que "estarà dintre" i el pacient podrà ser diagnosticat.

Hem d'evitar, al fer la PAAF, retirar l'agulla de la lesió mantenint el buit. Això no és un gran problema, però ens pot contaminar la mostra dels teixits pels que passa l'agulla al retirar-la. A més, especialment en lesions infeccioses, es pot produir una fístula.

Si només començar la PAAF es punxa un vas, entrarà molta sang de seguida; en aquests casos és millor retirar i fer una nova punció, però la mostra que s'ha tret és millor no llençar-la, doncs malgrat tot pot ser que en mig de la sang hi hagi material diagnòstic.

Nosaltres som fermes defensors de que les extensions es facin al laboratori de citologia, i que les fem nosaltres. Les xeringues, un cop identificades, s'han de transportar per l'hospital dins un recipient, a fi d'evitar problemes, si més no d'imatge.

Quan arriben al laboratori les mostres, hem de fer les extensions. Si la mostra és escassa, la situem directament sobre un porta, en posem un altre a sobre i fem, si cal fent una lleugera pressió, que la mostra s'escampi entre els dos portes.

Si la mostra és molt abundant, haurem de fer un triatge. Per això va bé posar tot el material dins una càpsula de Petri i allà, amb unes pinces corbes fines, anar triant el material representatiu de la lesió, i després procedir com acabem d'explicar.

Sempre hem de fer dues extensions, una per DQ, que ens permetrà un diagnòstic ràpid, i una bessona per Papanicolaou. Recomanem fer com a mínim i sistemàticament aquestes dues tincions, doncs són com-

SESSIÓ CITOCULTURAL

plementàries i la major part de literatura en citologia fa referència a elles. Ens pot agradar més una o l'altra, podem fer servir diversos tipus d'hematoxilina o d'EA, o altres tincions de l'espectre Romanovsky, però fer servir les dues tincions sobre una mateixa mostra ens facilita el diagnòstic, i aquesta crec que és una dada objectiva irrefutable.

Un cop haguem mirat al microscopi el DQ, en primer lloc haurem de trucar al clínic que ens l'ha enviat per donar-li o bé el diagnòstic, o bé una orientació sobre la lesió, o per dir-li que repeteixi la PAAF. Aquest és un dels punts fonamentals de la PAAF, la possibilitat de donar un diagnòstic **anatomopatològic** en pocs minuts, fet que fa aquesta tècnica única. Cal que els clínics siguin conscients d'aquest fet, i és feina nostra explica'ls-hi.

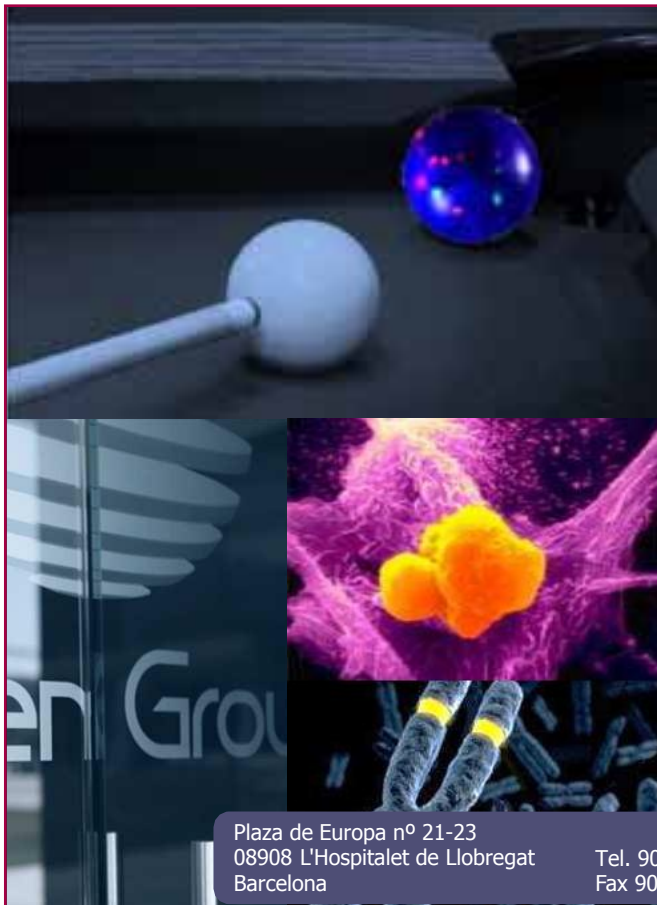
Si la punció és bona, amb la resta de material podem fer noves extensions per fer altres tincions, en ocasions utilitzant portes pretractats si la cel·lularitat té tendència a desprendre's. Sempre que sigui possible, especialment en patologia tumoral, caldrà fer CB a fi de disposar d'un reservori de teixit sobre el que podem fer qualsevol tècnica.

La valoració immediata de les mostres també és útil fer-la en líquids, doncs ens permetrà separar els benignes dels malignes, minimitzant per tant les possibilitats de contaminació d'altres mostres, ens alertarà de la necessitat en molts casos de fer CB, sobretot en lesions malignes d'origen desconegut i ens facilitarà, en alguns casos i tal com passava amb les PAAF, el diagnòstic. Un darrer avantatge és que podrem informar al clínic, poca estona després de que ens hagi enviat la mostra, del possible diagnòstic.

Crec que nosaltres, com a citopatòlegs, hem de ser capaços de donar respostes ràpides i absolutament fiables als clínics sobre els problemes que ens plantegen. Però això només serà possible si cada una de les baules de la cadena d'esdeveniments que ens porten fins al diagnòstic (detecció, punció, processat, interpretació) està feta de forma impecable.

Bibliografia

1. Koss, LG, Melamed, MR.: Koss' Diagnostic Cytology and its histopathologic bases. Lippincott Williams & Wilkins, fifth ed., 2006. p 1063.



Plaza de Europa nº 21-23
08908 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona

Tel. 902 20 30 90
Fax 902 22 33 66

BIOMARCADORES ONCOLÓGICOS DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Los tratamientos dirigidos contra dianas terapéuticas representan un gran avance en la medicina individualizada. Mediante la determinación de biomarcadores moleculares es posible identificar pacientes que tienen unas elevadas posibilidades de beneficiarse de un tratamiento dirigido.

IZASA Distribuciones Técnicas, S.A. dispone diversos kits para la detección de biomarcadores oncológicos:

AmoyDx
2007 NO TARGET

RT-PCR: Determinación de mutaciones EGFR, KRAS, y BRAF entre otros.

IVYSIS

FISH (Hibridación in situ fluorescente):
Detección de amplificaciones, deleciones y translocaciones en secciones de tejido parafinado y núcleos en interfase



Reunió
conjunta
amb la Societat
Catalana
d'Anatomia
Patològica

Carcinoma metaplàstic productor de matriu condroide. Presentació d'un cas i estudi de la rendibilitat diagnòstica de la PAAF i la BAG en aquests tumors

MT Soler*, I Català, M Terricabras, F Climent, A Petit, I Morilla**

Servei d'Anatomia Patològica. Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL. Hospital Duran i Reynals/Institut Català d'Oncologia*. Servei d'Oncologia**. Hospital Duran i Reynals/Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Abstract

El carcinoma metaplàstic (CMM) representa menys d'un 5% de les neoplàsies de mama.

Es caracteritza per la presència de carcinoma ductal i un component escamós i/o mesenquimal en proporcions variables. El carcinoma productor de matriu condroide i/o òssia (CMPM) és un subtipus de carcinoma metaplàstic amb component heteròleg.

La punció-aspiració amb agulla fina (PAAF) i la biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) permeten una aproximació diagnòstica acurada en la majoria de les neoplàsies de mama, però la rendibilitat diagnòstica d'aquestes tècniques en la correcta identificació del CMPM ha estat poc revisada. Presentem un cas de CMPM i valorem la correlació diagnòstica entre PAAF i BAG de mama pre-quirúrgica amb el diagnòstic histològic definitiu d'una sèrie de CMPM recollits en el nostre centre.

S'han recollit 13 casos de CMPM purs. S'han revisat els diagnòstics per PAAF i BAG i s'han comparat amb el diagnòstic fet a la tumorectomia. El diagnòstic de CMM es va sospitar en el 25% de les PAAF i es va realitzar només en un 50% de les BAG. Addicionalment, a 5 dels 13 casos es va fer PAAF de gangli axil·lar, diagnosticant-se CMPM en un cas.

Conclusions

El component mesenquimal (matriu condroide) en el CMPM és difícil de diagnosticar tant a l'estudi citològic com a la biòpsia.

La proporció del component mesenquimal de matriu condroide en el tumor, l'atzar, la perícia d'extreure'l i el saber identificar-lo microscòpicament podrien influir en la seva detecció tant a la PAAF com a la BAG.

Introducció

El CMM representa menys d'un 5% de les neoplàsies de mama i es caracteritza per un grup heterogeni de tumors malignes que contenen component glandular ductal i diferenciació no glandular en proporcions variables. Segons la classificació de la OMS¹, els tumors poden ser homòlegs i inclouen el carcinoma escamós, el carcinoma adenoescamós i el mucoepidermoide. Les lesions que tenen diferenciació mesenquimal s'han designat com carcinomes metaplàstics amb elements heteròlegs i inclouen el carcinoma sarcomatoide, el carcinosarcoma i el carcinoma metaplàstic amb cèl·lules osteoclàstiques. El CMPM s'ha definit com un subtipus heteròleg de CMM que està constituït per component ductal i component heteròleg cartilaginós i/o ossi^{2,3}.

El maneig terapèutic dels CMM és diferent dels carcinomes ductals convencionals i d'aquí la importància de realitzar un adequat diagnòstic⁴.

La PAAF i la BAG permeten una aproximació diagnòstica acurada en la majoria de les neoplàsies de mama. La rendibilitat diagnòstica d'aquestes dues tècniques en la correcta identificació del CMM i específicament el CMPM ha estat, però, poc revisada en la literatura mèdica⁵. L'estudi citològic no sempre permet fer el diagnòstic en els CMM⁶. La BAG permet aproximar-nos

més en el diagnòstic de CMM però sense arribar a la certesa de l'estudi histològic a la peça quirúrgica.

Presentem un cas de CMPM i hem realitzat una revisió dels casos d'aquest tipus de tumors diagnosticats al nostre hospital estudiant la rendibilitat diagnòstica de la PAAF i la BAG.

Material i mètodes

Es varen seleccionar, dins dels CMM diagnosticats al nostre centre, els CPMC purs sense component fusocel·lular, és a dir, només amb component ductal i condroide i que tinguessin PAAF o BAG. Les extensions citològiques de les PAAF es varen tenyir amb la tinció de Papanicolaou i Diff-Quik. Les BAG i les peces quirúrgiques es varen fixar en formol i les seccions es varen tenyir amb Hematoxilina-Eosina. Addicionalment, es va realitzar estudi de marcadors pronòstics: estrògens, progesterona, ki67 i her-2 i en el cas que presentem, estudi immunohistoquímic addicional amb CKAE1/AE3, CK19, 34 β E12, CK5/6, EMA S-100, P53, CD10 i EGFR.

A les PAAF es va realitzar el diagnòstic d'insuficient, negatiu, sospitós, positiu per carcinoma, tumor maligne i CMM.

A la BAG es va realitzar el diagnòstic de carcinoma ductal infiltrant o CMM. Tant a la PAAF com a la BAG es va valorar també la presència de material mixoide en els casos que no van ser diagnòstics de CMPM. Es va avaluar el tipus i proporció de component metaplàstic a la peça quirúrgica

Cas clínic

Dona de 32 anys, sense antecedents personals ni familiars d'interès, que presentava un nòdul palpable a la mama esquerra de dos mesos d'evolució. A l'examen físic s'evidenciava una tumoració de 3 cm. No es palpaven adenopaties axil·lars. La mamografia mostrava una tumoració localitzada al quadrant súper-intern de configuració lobulada de 35 mm., amb àrees heterogènies. No s'observaven microcalcificacions ni altres distorsions. A l'ecografia de mama es va observar un nòdul sòlid, ben delimitat de contorns lobulats, d'aspecte benigne (Fig. 1). L'ecografia axil·lar no mostrava alteracions patològiques.

A la PAAF de mama (Fig. 2), les extensions citològiques van mostrar moderada cel·lularitat epitelial amb nuclis lleugerament augmentats de mida, amb membrana irregular que es disposaven en petits grups desestructurats junt amb un estroma d'aspecte hialí o fibrós. El diagnòstic va ser de proliferació epitelial amb atípia.



Figura 1. Ecografia mostrant lesió lobulada.

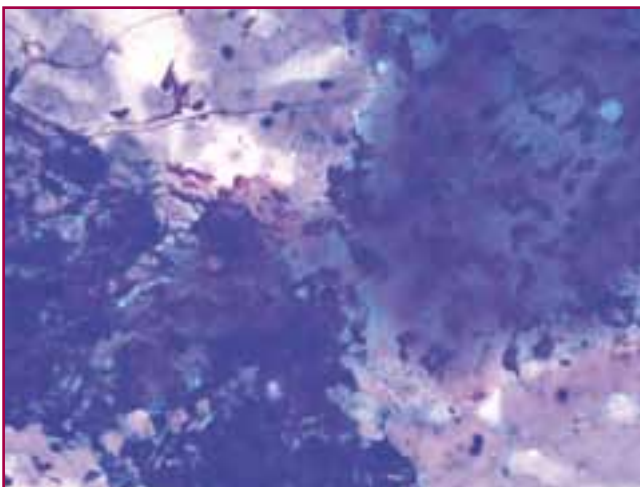
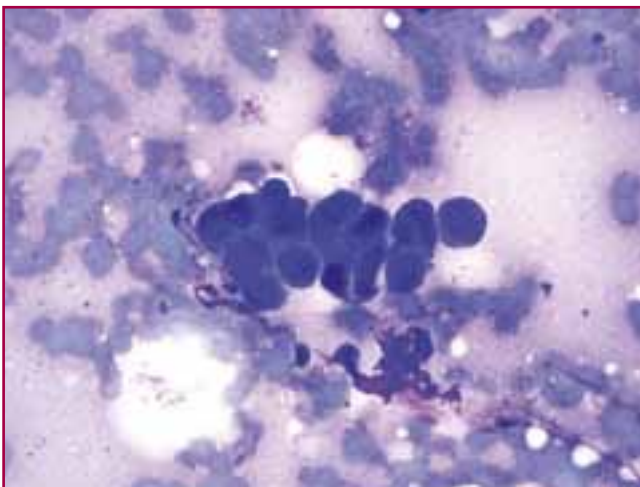


Figura 2. PAAF amb cèl·lules epitelials atípiques i teixit connectiu mixoide.

Es va fer una BAG on s'observava una proliferació neoplàstica bastant cel·lular, d'alt grau, amb necrosi, constituïda per una banda per carcinoma ductal amb component glandular i sòlid i per altra banda per una àrea amb matriu basòfila d'aspecte mixo-condroide

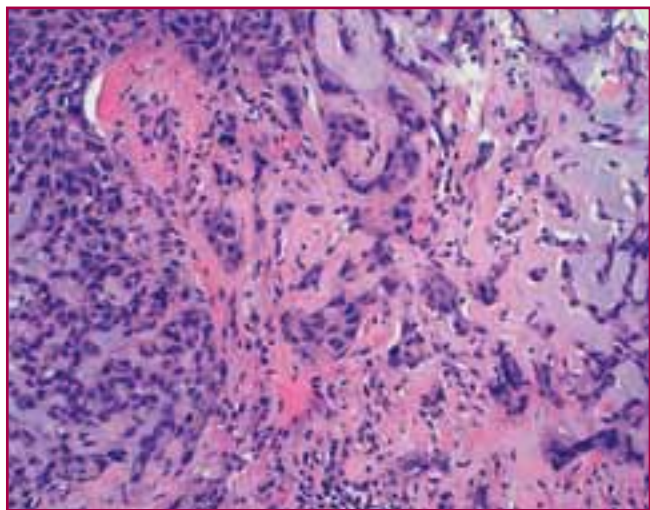
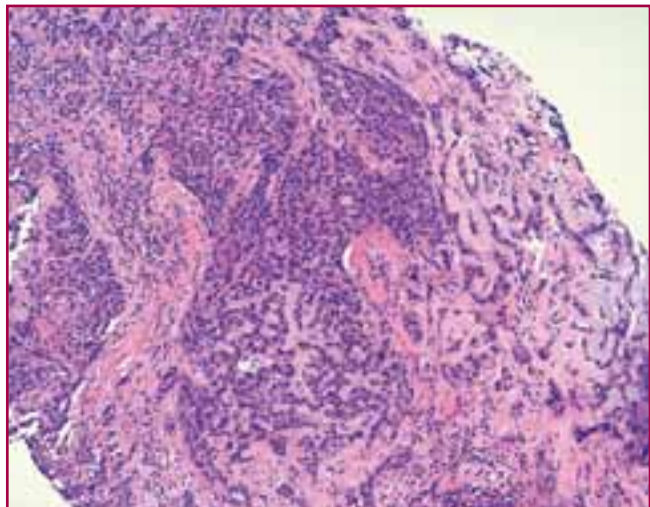


Figura 3. BAG de mama amb doble component epitelial ductal i productor de matriu.

que englobava cèl·lules també pleomòrfiques (Fig. 3). El diagnòstic va ser de carcinoma metaplàstic grau histològic 3 (mètode de Nottingham) amb component ductal i producció de matriu condroide

L'estudi immunohistoquímic de factors pronòstics va demostrar que es tractava d'un tumor triple negatiu amb receptors d'estrògens, progesterona i Her-2 negatius. La tinció amb Ki-67 va mostrar un índex proliferatiu d'un 70%.

Es va realitzar tumorectomia. Macroscòpicament es tractava d'una tumoració nodular de configuració lobulada, de 35 mm, de coloració blanquinosa amb àrees groguenques d'aspecte necròtic (Fig. 4). Histològicament, s'observava una tumoració amb patró de creixement expansiu (Fig. 5), amb els dos elements que ja s'observaven a la BAG. D'una banda, el component ductal i d'altra banda el component cartilaginós. Ambdós eren de grau histològic 3 (Fig. 6). L'estudi immunohistoquímic amb diferents marcadors epitelials (AE1/AE3, 34βE12, CK5/6, EMA) i la vimentina va resultar positiu tant al component ductal com al sarcomatós tot i que els marcadors epitelials eren més evidents al component ductal. D'altra banda, la proteïna S-100 també va ser positiva sobre tot al component condroide. P53, CD10 i EGFR van ser negatius. Es va realitzar estudi de gangli sentinella que va ser negatiu. La pacient va rebre posteriorment tractament amb quimio i radioteràpia i actualment, 8 mesos després, està lliure de malaltia

Revisió de casos diagnosticats de CMPM

S'han revisat els casos de CMM diagnosticats al nostre centre entre els anys 1995 i 2011. Es disposa d'una sèrie de 52 casos. D'aquests, 20 són carcinomes amb component escamós, 4 mixts amb component escamós i fusocel·lular, 13 són CMPM purs, 5 CMPM mixts amb component de matriu i fusiforme, 1 CMPM amb carcinoma escamós, 4 amb component ductal i fusiforme, 3 carcino-sarcomes i 2 fibromatosi-like.

Taula 1. Carcinomes metaplàstics productors de matriu. Relació PAAF/ BAG. MM: presència de matriu mixoide.

		PAAF de mama			
		Insuficient	Atípia	Carcinoma	No realitzada
Nº total: 13					
BAG de mama	BAG metaplàstic 4		2 (mm)		2
	BAG carcinoma 6	1		2	3 (1mm)
	BAG no realitzada 3			3 (1mm)	

L'estudi específic en els CMPM purs (Taula 1) ha demostrat 13 casos. Cinc tenien PAAF i BAG, 3 només PAAF i 5 només BAG. Dels 5 casos amb BAG, 2 van ser diagnosticats com CMPM mentre que els 3 restants es varen diagnosticar de carcinoma ductal infiltrant però en un d'ells es va observar material suggestiu de matriu condroide. Els tres casos que només tenien PAAF, es van diagnosticar de carcinoma, identificant-se material mixo-condroide en 1 d'ells. Dels 5 casos amb BAG i PAAF, 2 es varen diagnosticar de CMPM a la BAG mentre que a la citologia mostraven atípia amb material mixoide. Dels 3 casos restants a la BAG eren carcinomes ductal i a la PAAF, 2 es van diagnosticar de carcinoma i 1 era insuficient.

Els 3 casos diagnosticats per PAAF mostraven una proporció de matriu condroide del 10-50% en els 2 casos d'atípia i 50-90% en el cas que es va diagnosticar de carcinoma. Dels 5 casos diagnosticats de CMPM per BAG, 2 tenien una proporció del 0-10%, 3 del 10 al 50% i 1 del 51-90%. Dels casos diagnosticats de carcinoma ductal, 3 tenien una proporció del 0-10%, 1 del 10-50% i 1 del 50-90%

Adicionalment, 5 dels 13 casos tenien PAAF d'adenopatia axil·lar: tres varen ser benignes i 2 positius, un per carcinoma i l'altre per CMPM.

Discussió

El CMM és bastant infreqüent amb una prevalència que oscil·la entre un 1 i un 5%. La OMS classifica aquests tumors com purs o mixts. Dins dels purs s'inclouen el carcinoma escamós, l'adenocarcinoma amb diferenciació fusocel·lular i el carcinoma adenoescamós. En el grup mixt epitelial i mesenquimal es recomana especificar a l'informe patològic els components i s'inclou el carcinoma amb metaplàsia condroide, el carcinoma amb metaplàsia òssia i el carcinosarcoma¹. El CMPM encara és més infreqüent constituint aproximadament un 0.1% de les neoplàsies de mama.

Els CMM tenen uns trets diferencials importants respecte els carcinomes ductals convencionals. D'una banda, aquest tipus de tumors tenen certa dificultat diagnòstica tant a la BAG com a la PAAF. En diferents estudis s'ha observat que a la PAAF només s'identifiquen els dos components ductal i metaplàstic en la meitat dels casos⁵. Respecte el diagnòstic realitzat per BAG no hem trobat dades bibliogràfiques al respecte.

A la sèrie del nostre estudi de CMPM, per PAAF només es va diagnosticar un cas en una metàstasi ganglionar

axil·lar. A les PAAF de mama, només es va observar material mixoide en 2 casos. Aquesta dificultat, creiem que radica, principalment, en els següents aspectes: -No representació o reconeixement de la matriu, que de vegades es malinterpreta com estroma desmoplàstic elastoide o mucoide d'un carcinoma ductal convencional. -No representació o no reconeixement de les característiques epitelials, el que fa que, en aquests casos, el diagnòstic diferencial es planteji amb un tumor Phyllodes, amb una fibromatosi, fascitis nodular, sarcomes, o adenoma pleomòrfic. És important pensar en el carcinoma metaplàstic quan a les extensions citològiques s'observa matriu mixo-condroide i buscar cèl·lules atípiques englobades que ens puguin donar el diagnòstic^{7,8}.

En les pacients en que es va realitzar una BAG, el diagnòstic de carcinoma metaplàstic es va realitzar en un 40% mentre que en el 60% restant el diagnòstic va ser de carcinoma ductal. Aquesta dificultat diagnòs-



Figura 4. Tumor lobulat, ben delimitat amb àrees d'aspecte necròtic.

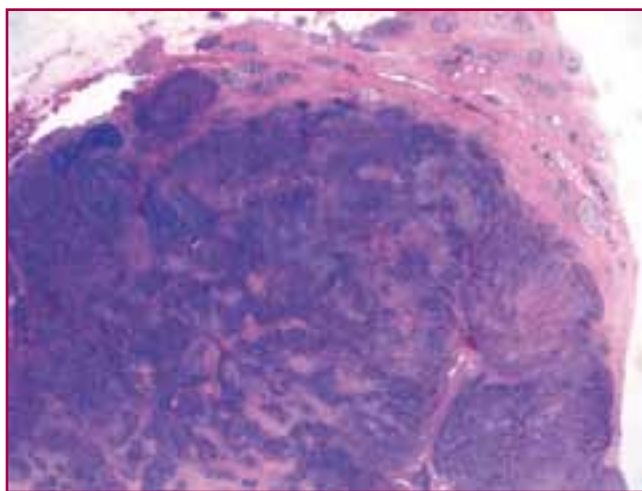


Figura 5. CMPM: Tumor de patró expansiu.

tica també a la BAG podria estar relacionada amb el mostreig de la mostra i amb la proporció de component de matriu al tumor. Cal destacar que en els casos que disposaven d'ambdues proves (PAAF i BAG) en cap es va realitzar el diagnòstic de carcinoma metaplàstic, la qual cosa reflexa la dificultat de fer un diagnòstic acurat d'aquest tipus de tumors en mostres petites. La complementarietat de la PAAF i la BAG, podria millorar la tasa de casos diagnòstics⁹. Tot i que hi ha nombrosos estudis de correlació PAAF-BAG en carcinoma de mama, cal citar el de Kuo y cols. Aquests autors demostren en una llarga sèrie de casos que, la realització conjunta d'ecardiografia, PAAF i BAG disminueix la taxa de falsos negatius¹⁰.

Histològicament, el component carcinomatós dels CMPM consisteix en un adenocarcinoma moderadament o poc diferenciat que es disposa a la periferia d'una zona central amb una matriu hipocel·lular car-

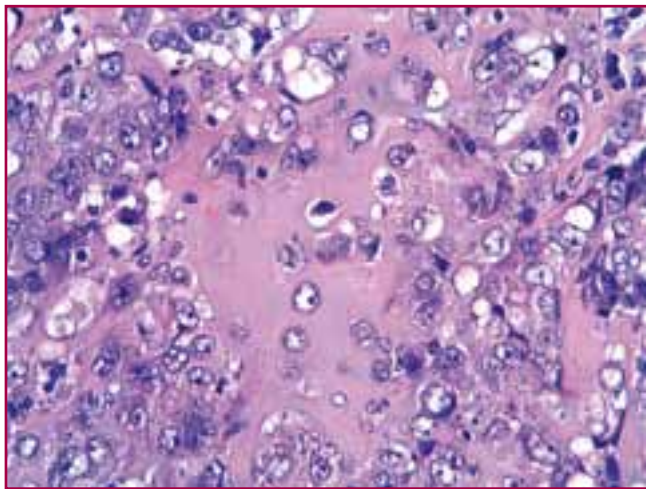
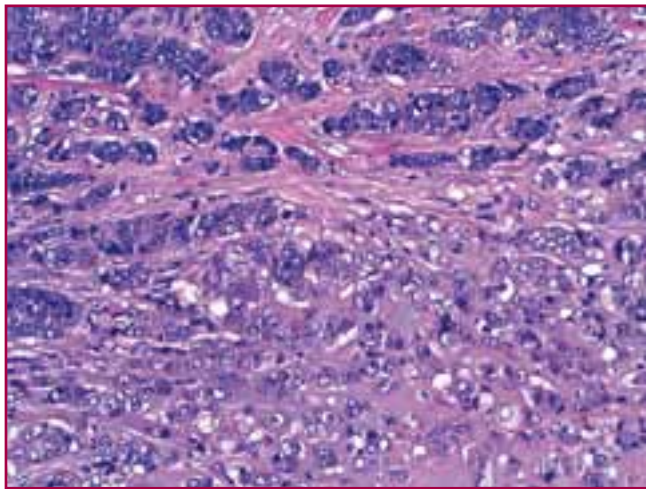


Figura 6. CMPM amb doble component ductal i cartilaginós, ambdós d'alt grau.

tilaginososa. Les cèl·lules metaplàstiques mostren un grau variable d'atípia que s'ha valorat en baix o alt³.

El CMPM, a l'igual que el CMM, s'ha de sospitar quan clínica i radiològicament s'observa un tumor de creixement ràpid amb un patró expansiu amb zones de necrosi. En la PAAF o en la BAG s'hi ha de pensar quan es veu un tumor d'alt grau, amb necrosi, amb un elevat índex proliferatiu i immunofenotípicament triple negatiu. També s'ha de tenir en ment davant de qualsevol lesió fusocel·lular, quan hi hagi matriu mixoide o condroide i en presència de cèl·lules gegants multinucleades de tipus osteoclàstic. En aquests casos, l'estudi immunohistoquímic amb un panel ampli de citoqueratines és essencial ja que la majoria de les vegades seran positives en els dos components i confirmaran el diagnòstic. Les més recomanades en diferents estudis són la 34 β E12, CK5/6, CK14, EMA, CKAE1/AE3, CAM5.2¹¹. L'EGFR també pot ser positiu tant en els CMM com en els CMPM, observant-se en un 30% dels primers amplificació per CISH, a diferència dels CMPM, que no demostren alteracions d'aquest gen^{12,13}. Marcadors mioepiteliais com p63, actina i proteïna S-100 també solen ser positius^{11,13}.

El segon punt important que diferencia el CMM del carcinoma ductal és que té unes connotacions clínicopatològiques i terapèutiques. Els CM, comparats amb els carcinomes ductals, són tumors més grans, de creixement ràpid, d'alt grau histològic, amb un patró expansiu i presència freqüent de necrosi¹¹. Immunofenotípicament, més del 90% són triple negatius i mostren un fenotip basal¹³. Des del punt de vista clínic, presenten menys incidència de metàstasis ganglionars però més incidència de metàstasis hematògenes i un conseqüent pitjor pronòstic. Això s'ha demostrat en diversos estudis en els quals s'ha observat que les pacients amb carcinoma metaplàstic tenen el temps lliure de malaltia i la supervivència global inferior a les pacients amb carcinoma ductal, tant luminals, com triple negatius i her-2 positius^{4,6,14,15}.

Ara bé, quan s'analitzen els diferents subtipus de carcinomes metaplàstics, s'ha observat que el carcinoma sarcomatoide d'alt grau i l'escamós presenten més incidència de metàstasis comparat amb el carcinoma fusocel·lular de baix grau també anomenat "fibromatosi like" o el CMPM, suggerint que aquests dos subgrups tenen un millor pronòstic¹⁶.

Respecte al comportament dels CMPM, els resultats, però, són controvertits entre els diferents estudis ja que algunes pacients amb aquests tumors recorren. Hi ha reportades tres llargues sèries de 26, 32 i 13 ca-

sos^{2,3,17}. En aquestes, la incidència de recurrència i/o metàstasi oscil·la entre un 15 i un 40% i l'índex de mortalitat varia entre un 0 i un 30%. S'han descrit com a factors de mal pronòstic l'edat inferior a 50 anys, la mida, l'estadi clínic IV, el percentatge de matriu cartilaginosa inferior al 40%, la invasió vascular limfàtica i la proporció de carcinoma superior a un 20%. En un estudi recent que hem realitzat en col·laboració amb altres grups, s'ha observat que els CMPM tenen un pronòstic pitjor en tumors pT3 o pT4, mentre que no hi ha diferències amb el grup control de carcinomes ductals en pT1 i pT2¹⁸.

D'altra banda, en una de les revisions³, s'ha observat que la proporció de matriu condroide és de menys d'un 10% en un 44% de casos, entre un 10 i un 40% en un 28% de casos i superior al 40% en un 28%. Això demostra que en aproximadament un 75% del casos la proporció de matriu és inferior al 40%, la qual cosa podria explicar el fet de que aquesta no estigui representada a la BAG o a la PAAF i explicaria la dificultat diagnòstica que comporta la identificació d'aquests tumors.

El CM, comparat amb el carcinoma ductal té unes connotacions terapèutiques específiques. Està demostrat en diferents estudis que els carcinomes metaplàstics de mama responen menys a la quimioteràpia tant adjuvant com neoadjuvant pre-cirurgia^{15,19,20}. D'altra banda, s'ha descrit que aquests tumors poden expressar de forma selectiva alguns gens que no estan presents en el CDI la qual cosa podria representar la possibilitat de desenvolupar teràpies selectives diana cap aquests gens i poder millorar l'evolució d'aquests tumors^{13,14}.

Conclusions

EL CMPM és difícil de diagnosticar tant per estudi citològic com a la BAG.

El CMPM s'ha de sospitar quan clínicament i radiològica s'observa un tumor de creixement ràpid, lobulat i quan a la PAAF o a la BAG s'observa un tumor d'alt grau, triple negatiu amb component carcinomatós i àrees de matriu hipocel·lular d'aspecte mixoide.

La proporció d'aquest material en el tumor, l'atzar, la perícia d'extreure'l i el saber identificar-lo microscòpicament podrien influir en la seva detecció.

Bibliografia

1. Tavassoli FA, Devilee P, et al. The WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genitalorgans; 2003.
2. Wargotz ES, et al. Metaplastic carcinomas of the breast. Matrix-producing carcinoma. Hum Pathol 1989;20:628-35.
3. Downs-Kelly et al. Matrix-producing Carcinoma of the Breast An Aggressive Subtype of Metaplastic Carcinoma Am J Surg Pathol _ Volume 33, Number 4, April 2009
4. Jung SY et al. Worse prognosis of metaplastic breast cancer patients than other patients with triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res Treat (2010) 120:627-637
5. Gupta et al. Cytodiagnostic Patterns of Metaplastic Breast Carcinoma in Aspiration Samples: A Study of 14 Cases. Diagn. Cytopathol. 1999;20:10-12. r 1999 Wiley-Liss, Inc.
6. Luini A et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prognosis: the experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat (2007) 101:349-353
7. Castella E et al. Fine-Needle Aspiration Biopsy of Metaplastic Carcinoma of the Breast:Report of a Case With Abundant Myxoid Ground Substance. Diagn. Cytopathol. 1999;20:10-12.
8. Bagga PK et al Matrix-producing carcinoma of the breast: fine needle aspiration cytology findings of a rare subtype of metaplastic carcinoma. Cytopathology 2011, 22, 418-422
9. Lale et al. Challenges to diagnose metaplastic carcinoma of the breast through cytologic methods: an eight-case series Diagnostic Pathology 2011, 6:7
10. Kuo et al. Can concurrent core biopsy and fine needle aspiration biopsy improve the false negative rate of sonographically detectable breast lesions? BMC Cancer 2010; 10: 371
11. G M Tse, Metaplastic carcinoma of the breast: a clinicopathological review. J Clin Pathol 2006;59:1079-1083

12. Reis-Filho JS et al. Metaplastic breast carcinomas exhibit EGFR, but not HER2, gene amplification and overexpression: immunohistochemical and chromogenic *in situ* hybridization analysis Breast Cancer Research 2005, 7:R1028-R1035
13. Reis-Filho JS et al. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours Histopathology 2006, 49, 10–21
14. Nao Okada MD et al Metaplastic carcinoma of the breast. Human Pathology (2010) 41, 960–970
15. Bae SY et al. The prognoses of metaplastic breast cancer patients compared to those of triple-negative breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat (2011) 126:471–478
16. Yamaguchi MD et al., Clinicopathologic study of 53 metaplastic breast carcinomas: their elements and prognostic implications Human Pathology (2010) 41, 679–685.
17. Shui et al, Matrix-producing carcinoma of the breast in the Chinese population: A clinicopathological study of 13 cases Pathology International 2011; 61: 415–422
18. Tan PH et al. Matrix-Producing Breast Cancer: Metaplastic Carcinoma or Primary Mammary Sarcoma?. J Clin Oncol (en revisió)um
19. Lester et al. Breast Cancer Res Treat (2012) 131:41–48
20. Chen IC et al. Lack of efficacy to systemic chemotherapy for treatment of metaplastic carcinoma of the breast in the modern era. Breast Cancer Res Treat (2011) 130:345–351

Metàstasi pancreàtica de carcinoma de mama

Carmela Iglesias, Helena Allende
Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona

El cas clínic correspon a una dona de 60 anys amb història oncològica coneguda que s'inicia l'any 1996 amb el diagnòstic de carcinoma de mama esquerra, tractant-se inicialment amb cirurgia i quimioteràpia. Aquest primer diagnòstic no es realitzà a la nostra institució, no podent disposar del diagnòstic anatomopatològic específic. L'any 2007 presenta recidiva esternal i ganglionar confirmades per PAAF i biòpsia, mostrant l'estudi de marcadors pronòstics positivitat pels receptors d'estrògens (RE) i negativitat pels receptors de progesterona (RP) i Her2Neu. Al març de 2008 es detecta en un TC de control un nòdul adrenal esquerra sospitós, que augmenta de mida en controls posteriors, identificant-se 4 mesos després nòduls pulmonars múltiples de nova aparició i 3 mesos més tard un nòdul a cua de pàncrees. Es realitza novament tractament quimioteràpic i, donada la mala resposta del nòdul pancreàtic al tractament i la localització poc habitual com a locus metastàtic, se n'indica PAAF diagnòstica per la qual cosa la malalta és remesa a la nostra institució.

Les extensions citològiques obtingudes són molt cel·lulars i representatives, observant-se un fons hemàtic relativament net on es disposa abundant cel·lularitat predominantment dispersa amb inaparent o escàs citoplasma. La cel·lularitat és relativament monòtona, de contorns nuclears llisos i de morfologia arrodonida o ovalada. En alguns camps les cèl·lules mostren certa tendència a la cohesió i comencen a identificar-se restes citoplasmàtiques làbils i poc definides. De vegades les cèl·lules s'agrupen en formacions rosetoides o en "pila de monedes", amb evident artefacte d'arrosegament en alguns camps, i en altres àrees constituint grups d'aspecte clarament glandular i amb major pleomorfisme cel·lular. Algunes cèl·lules mostren un nuclèol únic central prominent, de vegades amb un discret aclariment perinucleolar (Fig. 1). S'obté bloc cel·lular abundant i representatiu de la lesió.

El diagnòstic diferencial es planteja bàsicament entre tres entitats: l'adenocarcinoma (ADC), primari o me-

tastàtic, el carcinoma neuroendocrí (CNE) i el carcinoma de cèl·lules acinars (CCA). Altres opcions menys probables podrien ser un limfoma (per la dehisència cel·lular predominant en alguns camps, tot i que es descarta veient la totalitat de les extensions, amb presència addicional de grups clarament cohesius) i el tumor sòlid pseudopapil·lar de pàncrees -TSSP- (per la monotonia cel·lular, tot i que podem descartar-lo raonablement per l'absència de grups papil·lars amb eix connectiu-vascular clarament identificables).

L'estudi immunohistoquímic mostra negativitat per citoqueratines 7 i 20, Ca 19.9, RP, cromogranina, CD56, alfa-1-antitripsina (A1-AT) i alfa-1-antiquimotripsina (A1-AQT). La tècnica de PAS diastasa ha resultat igualment negativa. Es demostra positivitat difusa i intensa per a citoqueratina 19 i RE i focal per a sinaptofisina (Fig. 2). El patró de citoqueratines obtingut ajuda poc en el diagnòstic diferencial plantejat (del qual exclouem definitivament el limfoma i el TSSP). Tant l'ADC primari pancreàtic com l'ADC de mama i el CNE so-

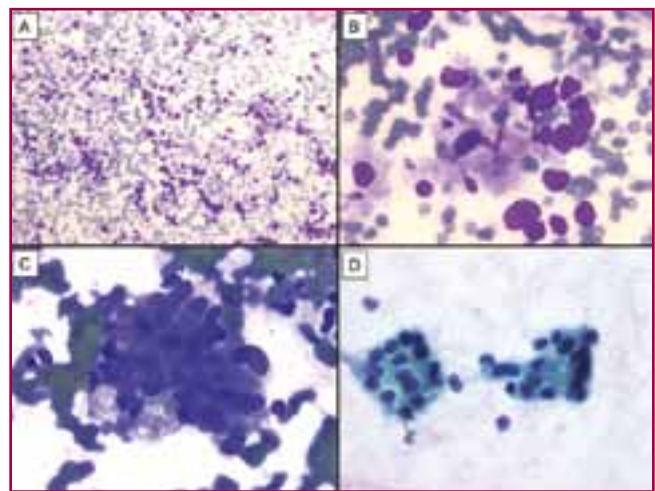


Figura 1. Extensions citològiques. 1A) Cel·lularitat dispersa a petit augment. 1B) Citoplasmes fràgils i formació pseudorosetoides. 1C) Estructura glandular òbviament atípica. 1D) Estructures d'aspecte acinar i atípica citològica lleu.

len ser positius per citoqueratina 19. Només en el CCA aquesta positivitat és inusual, tot i que possible. La negativitat per a citoqueratina 20 és pròpia de tots ells i, d'altra banda, la negativitat per a citoqueratina 7 no és característica ni de l'ADC mamari ni de l'ADC pancreàtic però sí del CNE primari pancreàtic. La positivitat intensa per a RE ha estat clau pel diagnòstic, donant suport de manera clara a la possibilitat d'una metastasi del carcinoma de mama, del qual sabem pels estudis previs que era positiu per a aquest marcador pronòstic. La positivitat per RE/RP no és pròpia de cap de les altres entitats que es plantegen en el diagnòstic diferencial (ADC primari pancreàtic, CNE o CCA). Només en casos aïllats s'ha pogut demostrar positivitat per RP en alguns CNE pancreàtics, però sempre

amb RE negatius. La positivitat de cèl·lules tumorals aïllades per a sinaptofisina planteja problemes en la seva interpretació, considerant que el CNE pancreàtic és una de les opcions de diagnòstic diferencial. D'altra banda, el CNE primari de la mama és una entitat reconeguda tot i que poc freqüent, suposant aproximadament el 0.5% de tots els carcinomes de la mama. Segons la classificació de l'OMS del 2003 l'únic criteri pel seu diagnòstic és la positivitat en més del 50% del tumor per marcadors NE, percentatge aquest molt superior a l'observat en el nostre cas. Sabem també que fins un 8% dels carcinomes ductals infiltrants (CDI) de tipus usual de la mama poden expressar focalment marcadors NE sense tenir necessàriament un fenotipus NE. Amb tot, l'expressió focal obtinguda per sinaptofisina no sembla excloure el diagnòstic de metastasi de carcinoma mamari. Finalment, la negativitat per A1-AT/A1-AQT i PAS diastasa permeten descartar raonablement el CCA. A banda del patró d'expressió del tumor és la localització dins del pàncrees, més o menys típica de cada entitat, una altra dada que ens pot ajudar en el diagnòstic. Els ADC primaris pancreàtics i els CCA solen localitzar-se al cap, mentre que els CNE són més freqüents a cos i cua. Les metastasis, per la seva banda, no tenen preferència per cap lloc anatómic dins de l'òrgan. Així doncs, donat que la opció més probable sembla la d'un ADC metastàtic de la mama, en aquest cas la topografia del nòdul no ens és d'especial ajut. Fent una síntesi de totes les dades avaluades, tenim com a elements a favor del diagnòstic emès en primer lloc, evidentment, la morfologia del tumor (amb característiques clares d'ADC en alguns camps), l'expressió RE/RP/Her2-Neu superponible al tumor de la mama, la negativitat per altres marcadors característics de les entitats plantejades en el diagnòstic diferencial i, òbviament, el context clínic de carcinoma mamari metastàtic. Dades en contra o, dit d'altra manera, poc característiques d'un carcinoma de mama serien la negativitat per citoqueratina 7 (descrita en un 13% aproximadament dels casos), la positivitat focal per a sinaptofisina (descrita com ja s'ha dit fins en un 8% de les variants usuals de CDI) i la presentació citològica del tumor, focalment atípica tractant-se d'un adenocarcinoma. Amb el diagnòstic de "Compatible amb carcinoma amb perfil immunohistoquímic que dona suport a l'origen primari a mama i expressió focal de marcadors NE" la malalta és candidata a tractament quirúrgic.

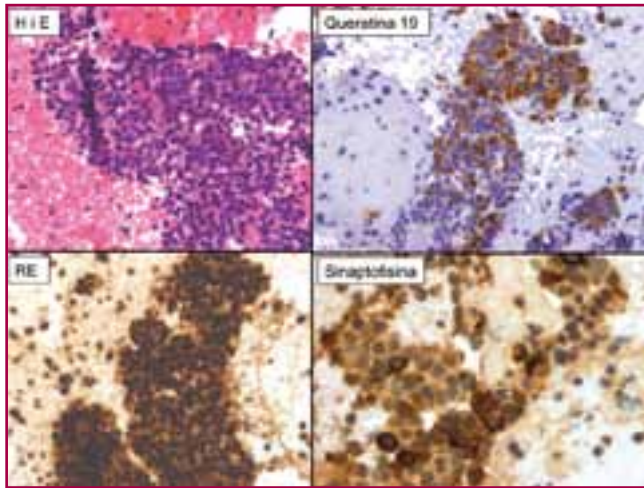


Figura 2. Bloc cel·lular: H&E i estudi IHQ.



Figura 3. Fotografia macro/micro de la lesió pancreàtica. Nòdul ben definit, blanquinós i ferm amb focus de necrosi (*) a cos pancreàtic.

Rebem resecció pancreàtica còrporo-caudal amb esplenectomia. La obertura sagital del pàncrees va demostrar la presència d'un nòdul únic de 3x2.5 cm situat al cos pancreàtic, a 2 cm del marge de resecció

proximal. El nòdul presentà límits ben definits tot i que no era encapsulat, de consistència augmentada i color blanquinós (Fig. 3).

Es planteja la possibilitat d'un tumor primari pancreàtic o una metastasi, donat l'antecedent clínic de carcinoma de mama de la malalta.

Microscòpicament es tractava d'un tumor que infiltrava el pàncrees i voltat d'un parènquima sense signes de pancreatitis ni lesió ductal. Segons els camps mostrava morfologies diferents, coexistint àrees de patró acinar i citoplasmes amplis amb àrees més indiferenciades i pleomòrfiques i d'altres de més organoides (Fig. 4). S'observava necrosi intratumoral i absència d'invasió vascular/perineural o ganglionar.

L'estudi immunohistoquímic practicat, orientat a descartar un tumor primari pancreàtic o metastàtic, va mostrar positivitat intensa per a RE i focal (2-10%) per a sinaptofisina. Els marcadors negatius varen ser les citoqueratines 7 i 20, Ca 19.9, CA125, CEA, cromogranina, CD56, RP, Her2-Neu, TTF-1, A1-AT, A1-AQT, p53, alfa-inhibina i S100.

Dels estudis referenciats fins l'actualitat es conclou que no s'ha observat expressió de RE en adenocarcinomes pancreàtics (un fet molt important en el diagnòstic diferencial plantejat) i de RP només en un percentatge molt baix i amb una dona en concret (PR/IA6).

Un altre punt que es va valorar va ser l'expressió de sinaptofisina en algunes cèl·lules. Aquest fet va motivar la possibilitat que es tractés d'un carcinoma NE sòlid de la mama (no disposàvem de l'informe anatomopatològic del tumor primari). En aquest sentit, per a la OMS, l'únic requisit o criteri pel diagnòstic d'aquest tumor és que més del 50% de la població cel·lular expressi marcadors NE (cromogranina, sinaptofisina o CD56). En el nostre tumor, l'expressió de sinaptofisina fou del 2 al 10% segons les àrees, fet que descartà aquesta possibilitat.

En base a la morfologia i als resultats de l'estudi IHQ el diagnòstic fou de "Metàstasi pancreàtica de carcinoma de mama".

Hi ha diferents estudis en relació al pàncrees com a locus de metastasis (series biòpsiques i autòpsiques). Els tumors pulmonars ocupen el primer lloc (23-25%), seguits pel tumors renals (4-15%) o de mama (8-13%).

Com a conclusions podem dir:

1. Que les metastasis del càncer de mama al pàncrees: a) són molt poc freqüents; b) solen presentar-se en el context d'una carcinomatosi pe-

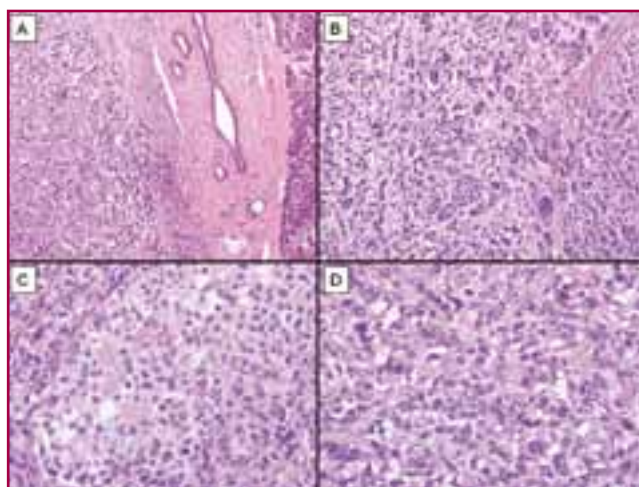


Figura 4. Característiques morfològiques de la metàstasi pancreàtica. 4A) Interfase tumor-pàncrees. 4B) Tumor amb patró trabecular/cordonal. 4C) Tumor amb patró acinar. 4D) Tumor amb patró pobrament diferenciat.

ritoneal; c) excepcionalment com a lesió única; d) és més freqüent que metastatitzi el carcinoma lobulillar.

2. El diagnòstic diferencial amb la neoplàsia primària del pàncrees és difícil principalment en casos de metàstasi única, donat que la clínica i les imatges són inespecífiques. En la nostra pacient la resecció tumoral es va plantejar com a teràpia citoreductora per tractar-se d'una lesió única i sense resposta al tractament del càncer de mama.
3. El 40% de les lesions solitàries de pàncrees en malalts amb extirpació de neoplàsia primària són metastàtiques, essent aquesta la primera hipòtesi a plantejar.
4. L'interval de temps transcorregut entre el tumor primari i l'aparició de metàstasi al pàncrees és molt variable (oscil·la entre 1-30 anys segons les sèries publicades).

Bibliografia

1. Markers of Adenocarcinoma Characteristic of the Site of Origin: Development of Diagnostic Algorithm. Jane L. Dennis, Torgeir R. Hvidsten, Ernst Wit i cols. Clin Cancer Res 2005;11:3766-3772
2. Solid neuroendocrine breast carcinomas: Incidence, clinico-pathological features and immunohis-

- tochemical profiling. Eugeni Lopez-Bonet, Miguel Alonso-Ruano, Graciela Barraza i cols. *Oncology Reports* 2008;20:1369-1374
3. Pancreatic Acinar Cell Carcinoma With Prominent Ductal Differentiation: Mixed Acinar Ductal Carcinoma and Mixed Acinar Endocrine Ductal Carcinoma. Edward B. Stelow, Ruthy Shaco-Levy, Fei Bao i cols. *Am J Surg Pathol* 2010;34:510-518
 4. Comparative Cytologic Features of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma and Islet Cell Tumors. Anne Marie Labate, David L. Klimstra and Maureen F. Zakowski. *Diagnostic Cytopathology* 1997;16:112-116
 5. Cytology of Pancreatic Acinar Cell Carcinoma. Edward B Stelow, Ricardo H Bardales, Vanessa M Shami i cols. *Diagnostic Cytopathology* 2006;34:367-372
 6. WT1, Estrogen Receptor, and Progesterone Receptor as Markers for Breast or Ovarian Primary Sites in Metastatic Adenocarcinoma to Body Fluids. Benjamin H. Lee, Jonathan L. Hecht, Jack L. Pinkus i cols. *Am J Clin Pathol* 2002;117:745-750
 7. The Utility of Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Immunohistochemistry in the Distinction of Metastatic Breast Carcinoma From Other Tumors in the Liver. Jason V Nash, Carl Morrison and Wendy L Frankel. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:1591-1595
 8. Characterisation of oestrogen receptor, progesterone receptor, trefoil factor 1, and epidermal growth factor and its receptor in pancreatic cystic neoplasms and pancreatic ductal adenocarcinoma. T-S Yeh, Y-Y Jan, C-T Chiu i cols. *Gut* 2002;51:712-716
 9. Immunohistochemical expression and prognostic value of ER, PR and HER2/neu in pancreatic and small intestinal neuroendocrine tumors. Arnason T, Sapp HL, Barnes PJ i cols. *Neuroendocrinology* 2011;93:249-258
 10. Estrogen and Progesterone Receptors Expression is not Always Specific for Mammary and Gynecologic Carcinomas. A Tissue Microarray and Pooled Literature Review Study. Shi Wei, Nasser Said-Al-Naief and Omar Hameed. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2009;17:393-402

Carcinoma adenoide quístic amb metàstasi tardana al pulmó. Cas Hospital del Mar

Lara Pijuan, Javier Gimeno, Emilia Romero, Albert Sánchez-Font¹, Víctor Curull¹, Ivan Vollmer², Flavio Zuccarino², Álvaro Taus³, Francesc Alameda.

Servei d'Anatomia Patològica, Neumologia¹, Radiologia² i Oncologia³
Hospital del Mar-Parc de Salut Mar. Barcelona

Història clínica

Dona de 71 anys que consulta per tos irritativa d'1 mes d'evolució amb expectoració marronosa últimament i dolor a la base pulmonar esquerra. Refereix pèrdua de pes de 5-6 kg i anorèxia important.

Com antecedents patològics presenta hipertensió arterial, diabetes mellitus tipus II, cardiopatia isquèmica i l'any 1999 (feia 12 anys) havia estat diagnosticada i tractada quirúrgicament i amb quimio-radioteràpia adjuvant per un carcinoma de fosses nasals del qual desconeixiem el tipus histològic per haver-se realitzat en un altre centre.

La radiografia de tòrax mostrà la presència d'un hili esquerra patològic amb vessament pleural ipsilateral que motivà la realització d'una toracocentesi que va resultar ser un exudat limfocitari.

A l'estudi de la TC toràcica es van veure varies lesions ocupants d'espai pulmonars bilaterals, la més gran localitzada al segment anterior del lòbul superior esquerra de 6x3 cm. Per altra banda també es van observar 3 nòduls pleurals suggestius d'implants pleurals.

Per tal d'arribar a un diagnòstic de les lesions i per poder estudiar la via aèria, es va realitzar una fibrobroncoscòpia que posava de manifest l'absència de lesió intraluminal però sí la presència d'una estenosi concèntrica del bronqui segmentari anterior del culmen. Es van recollir un BAS que va ser negatiu per a cèl·lules malignes i un raspallat bronquial d'aquesta zona.

Descripció citològica

Les extensions rebudes del raspallat bronquial presentaven un fons net encara que hemàtic i juntament

amb la presència de cèl·lules bronquials normals s'observaven grups cohesius, alguns molt sòlids formant grups amb marges arrodonits o recordant un patró cribriforme juntament amb moltes més àrees d'aspecte tubular, però d'altres més laxes o menys cel·lulars que ens permetien evidenciar entre les cèl·lules la presència d'un material blau pàl·lid o hialí en la tinció de Papanicolaou (Fig. 1).

Les cèl·lules epitelials eren bastant monomorfes, de mida lleugerament més petita que les cèl·lules bronquials normals, i d'aspecte basaloide, amb nuclis de morfologia de rodons a ovalats i inclús algunes d'aspecte fusiforme amb una cromatina grollera amb petit nuclèol. El citoplasma de les cèl·lules era escàs i era evident la manca de atípia o pleomorfisme nuclear així com l'absència de figures de mitosis (Fig. 2).

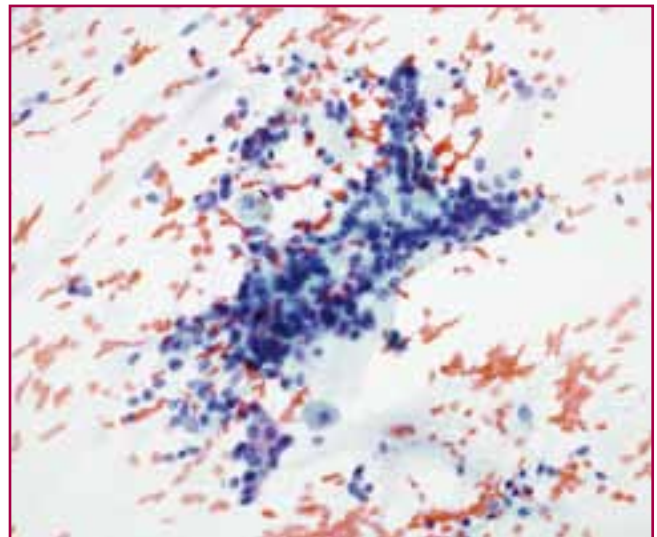


Figura 1.

Dins del diagnòstic diferencial a plantejar-se es troben entitats primàries pulmonars com la hiperplàsia de cèl·lules de reserva, el carcinoma de cèl·lula petita, el carcinoma de cèl·lula no-petita i el tumor carcinoide; però no hem d'oblidar que és una pacient amb un antecedent de tumor a fosses nasals pel què es podria tractar d'un tumor metastàtic. El problema és que desconeixiem el tipus histològic del seu tumor en aquell moment. Si mirem la classificació de la OMS dels tumors a fosses nasals, els que es poden plantejar com a diagnòstics diferencials són el carcinoma nasofaríngi, varietat de carcinoma escatós basaloide i els tumors de glàndula salival.

Diagnòstic citològic

Tumor epitelial de cèl·lules de mida petita compatible en primer lloc amb tumor de tipus glàndula salival (**Carcinoma adenoide quístic**) sense poder excloure altres entitats menys probables com un **tumor neuroendocrí** o una variant basaloide d'un **carcinoma escatós**.

A la pacient se li va realitzar una biòpsia percutània de la lesió de major mida.

Descripció histològica

Es va avaluar histològicament un cilindre de teixit de 15 mm de longitud en el qual únicament s'identificava la presència de parènquima pulmonar residual a un dels seus extrems. La resta del teixit mostrava una lesió tumoral formada per grups de cèl·lules epitelials que s'organitzaven constituint en la seva major part es-

tructures quístiques, sovint més d'una dins d'un mateix niu de cèl·lules tumorals, adquirit un patró cribriforme i, ocasionalment, constituint cordons cel·lulars. La lesió comprimia el parènquima pulmonar residual amb un patró de creixement de tipus compressiu. Les cèl·lules tumorals presentaven citoplasma escàs i nucli basòfil sense atípia significativa i sense nuclèol prominent. Es van trobar figures de mitosis ocasionals i no es va identificar presència de necrosi (Fig. 3).

Les estructures quístiques contenien un material acel·lular basòfil, sovint d'aspecte vacuolitzat i que mostrava metacromàsia de color porpra en la tinció de Giemsa. De forma molt més ocasional, aquest material que es va identificar a l'interior de les estructures quístiques era més dens, homogeni, eosinofílic, va resultar intensament positiu amb la tinció de PAS i semblava que encerclava alguns d'aquests grups tumorals.

En l'estudi immunohistoquímic vam demostrar expressió de citoqueratines de baix pes molecular i de citoqueratina 7 en les cèl·lules tumorals. La major part d'aquestes presentava un immunofenotip mioepitelial (CD10+, p63+, actina de múscul llis +). De forma molt més focal, es van demostrar petits grups de cèl·lules tumorals que mostraven un immunofenotip més glandular, amb expressió apical de CEA i amb expressió més intensa de citoqueratina 7.

El material dens i eosinofílic identificat ocasionalment a l'interior dels quists i al voltant d'algun grup de cèl·lules tumorals mostrava tinció intensa amb marcadors de col·lagen tipus IV.

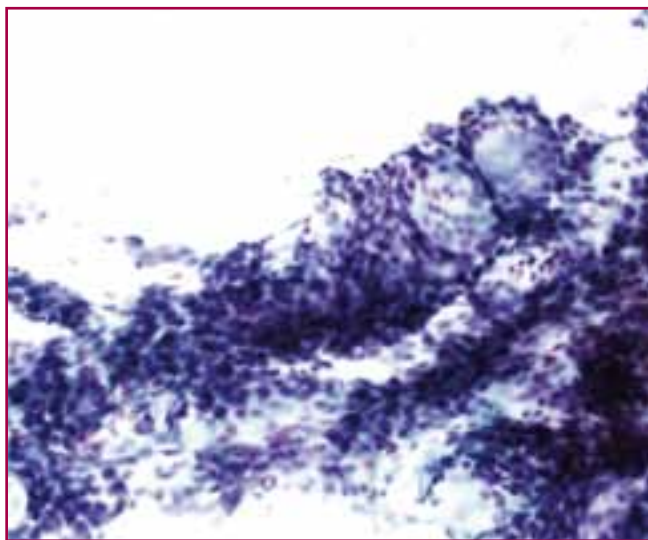


Figura 2.

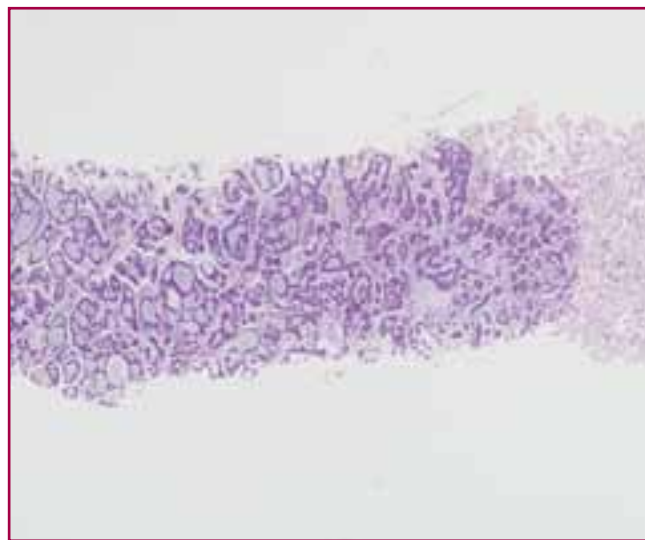


Figura 3.

Amb aquestes troballes el nostre diagnòstic final va ser **infiltració pulmonar per carcinoma adenoide quístic**.

Amb posterioritat vam rebre la informació de què el tumor que s'havia ressecat a fosses nasals es tractava també d'un carcinoma adenoide quístic. La morfologia de la lesió i les troballes immunohistoquímiques no permetien determinar si el tumor pulmonar descrit era primari o si es tractava d'una metàstasi del tumor de fossa nasal. Donat aquest problema i a petició de l'oncòleg, es va sol·licitar un estudi de PCR al qual no es van detectar mutacions als gens d'*EGFR*.

Discussió

El carcinoma adenoide quístic (CAQ) és un tumor epitelial maligne amb un patró histològic caracteritzat per la formació d'estructures cribiformes, tubulars i glandulars orientades al voltant d'una matriu extracel·lular de tipus membrana basal de quantitat variable i d'aspecte mixoide o hialinitzat. Es troba format per cèl·lules amb fenotip mioepitelial (adluminal) i per cèl·lules amb fenotip glandular (luminal).

A l'estudi immunohistoquímic, és un tumor amb expressió de citoqueratines (CK7, CK14, CD17, CK19) i de vimentina, i presenta expressió variable d'actina muscular específica i de miosina. S'ha descrit també la presència de cèl·lules amb expressió de GFAP i de proteïna S-100. La immunohistoquímica serveix per posar de manifest aquesta doble població cel·lular, les cèl·lules adluminals expressen p63, actina de múscul llis i calponina, i les cèl·lules luminals expressen EMA i CEA.

El material extracel·lular que característicament acompanya a aquest tumor presenta una composició similar al de les membranes basals, contenint heparan sulfat, col·lagen IV i laminina que es poden posar de manifest fent servir tincions especials i tincions immunohistoquímiques.

El CAQ és un tumor relativament freqüent a glàndula salival, de fet, representa el 10% dels tumors malignes d'aquest òrgan. Són de creixement lent amb tendència a la recidiva loco-regional, a la disseminació perineural i poden ocasionar metàstasis a distància (25-50%) fins i tot en absència de metàstasi en ganglis loco-regionals. Les metàstasis més freqüents del CAQ són les pulmonars, seguides per les òssies. Les metàstasis pulmonars del CAQ d'origen salival característicament són de creixement molt lent i asimptomàtic, per això la seva detecció pot ser després de molt temps de la resecció del tumor primari.

Per altra banda, el CAQ també es pot originar a qualsevol altre òrgan amb glàndules sero-mucoses, de fet, la OMS reconeix el carcinoma adenoide quístic com un tumor primari pulmonar originat a les glàndules submucoses del bronqui.

S'han descrit diverses alteracions citogenètiques i moleculars implicades en la patogènia del carcinoma adenoide quístic, essent les més freqüent les translocacions afectant al locus 9p13-23. S'han descrit també casos amb mutacions afectant als gens d'*EGFR* i de *K-RAS*. Existeixen teràpies farmacològiques biològiques útils per carcinomes pulmonars amb mutacions d'*EGFR*. No existeixen dades sòlides sobre el paper terapèutic d'aquests fàrmacs en CAQ tant d'origen primari pulmonar com metastàtic, si bé existeixen dades prometedores dels estudis amb animals d'experimentació.

Conclusions

La citologia té una eficàcia provada pel diagnòstic de tumors pulmonars. Existeixen tumors pulmonars infreqüents que presenten troballes citològiques característiques pel seu diagnòstic com el material extracel·lular en els CAQ.

Aquest tumor és paradigmàtic pel fet que no només s'ha d'estudiar el component cel·lular per classificar un tumor, sinó que també s'ha de valorar l'estroma acompanyant i les característiques tincionals d'aquest.

El CAQ és un tumor que típicament hom associa a la glàndula salival, però que pot originar-se a qualsevol altre òrgan amb glàndules sero-mucoses i cèl·lules mioepiteliales. Per aquest fet i donat que aquests tumors poden produir metàstasis tardanes, les més freqüents al pulmó, quan es diagnostica un CAQ extra-glàndula salival, la correlació clínico-patològica i la història clínica és fonamental per obtenir un bon diagnòstic.

Bibliografia

1. Klijanienko J et al. Basaloid squamous carcinoma of the head and neck. Immunohistochemical comparison with adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 1993;119:887-890.
2. Cheng J, Saku T et al. Basement membranes in Adenoid Cystic Carcinoma. *Cancer* 1992;69:2631-40.
3. Aguiar-Quevedo K, Cerón-Navarro J, et al. Delayed lung metastasis secondary to salivary gland can-

- cer. Clinical observations and clinicopathological considerations. Cirugía Española. 2011;89 (3):197-9.
4. Spiro RH. Distant metastasis in adenoid cystic carcinoma of salivary origin. Am J Surg 1992;164:623-628.
 5. Van der Wal JE et al. Distant metastases of adenoid cystic carcinoma of the salivary glands and the value of diagnostic examinations during follow-up. Head&neck 2002;24:779-783.
 6. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. WHO classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2004.
 7. Dahse R, Driemel O, Schwarz S, et al. KRAS status and epidermal growth factor receptor expression as determinants for anti-EGFR therapies in salivary gland carcinomas. Oral Oncology 2009;45:826-826

Tecnología DNA - FLOW


HPV DIRECT FLOW CHIP

Sin necesidad de extraer ADN


Válido para cualquier tipo de muestra

Detección y genotipado de HPV simultáneamente

Desarrollado y producido por:

 master diagnóstica
www.masterdiagnostica.com

Distribuido por:

 vitro
www.vitroweb.com

XXIX Jornades Citològiques Catalanes

Citopatologia de les lesions papil·lars de la glàndula mamària

Organitza:

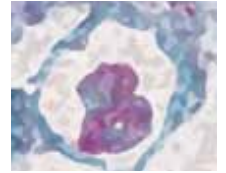
Fundación Dexeus Salud de la Mujer
Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción
USP- Institut Universitari Dexeus





XXIX JORNADES CITOLÒGIQUES CATALANES

CITOPATOLOGIA DE LES LESIONS PAPIL·LARS DE LA GLÀNDULA MAMÀRIA



18 Abril 2012

Auditori d'USP-Institut Universitari Dexeus
Gran Via de Carles III, 71-75. Barcelona 08028

Director: F. Tresserra

Comitè Científic: MA. Domínguez, G. Fabra, C. Fernández-Cid, M. Castella, C. Ramos.

Secretaria: I. Rodríguez, L. Mercé.

Programa

- 15.45 – 16.00 ENTREGA DE DOCUMENTACIÓ.
- 16.00 – 16.05 PRESENTACIÓ DE LA JORNADA.
Dr. F. Tresserra. USP-Institut Universitari Dexeus.
- 16.05 – 16.25 ECOGRAFIA DE LES LESIONS PAPIL·LARS. TÈCNiques DE PUNCIÓ.
Dra. B. Navarro. Diagnòstic Ginecològic per l'Imatge.
Departament d'Obstetrícia Ginecologia i Reproducció.
USP- Institut Universitari Dexeus.
- 16.25 – 16.45 RM DE LES LESIONS PAPIL·LARS. TÈCNiques DE PUNCIÓ.
Dr. M. Sentís. Departament de radiologia. UDIAT.
Hospital Parc Taulí.
- 16.45 – 17.05 DUCTOSCÒPIA.
Dra. C. Ara. Departament d'Obstetrícia Ginecologia i Reproducció.
USP- Institut Universitari Dexeus.
- 17.05 -17.20 DESCANS
- 17.20 – 17.40 CITOLOGIA DE LES SECRECIIONS MAMÀRIES.
C. Fernández-Cid. Laboratori de Citologia.
Departament d'Obstetrícia Ginecologia i Reproducció.
USP- Institut Universitari Dexeus.
- 17.40 – 18.00 CITOLOGIA PER PUNCIÓ DE LES LESIONS PAPIL·LARS.
Dr. R. Orellana. Departament d'Anatomia Patològica.
Hospital Parc Taulí.
- 18.00 – 18.20 CLASIFICACIÓ HISTOPATOLÒGICA DE LES LESIONS PAPIL·LARS.
Dr. V. Marco. Servei Anatomia Patològica. Hospital Quirón.
- 18.20 – 18.40 ABORDATGE TERAPÈUTIC DE LES LESIONS PAPIL·LARS.
Dr. R. Fàbregas. Departament d'Obstetrícia Ginecologia
i Reproducció. USP- Institut Universitari Dexeus.
- 18.40 CLAUSURA

Organitza



Auspis



SOCIETAT
CATALANA
DE
CITO
PATOLOGIA



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Càtedra d'Investigació en
Obstetrícia i Ginecologia

Ecografía de las lesiones papilares mamarias. Técnicas de punción

Beatriz Navarro

Diagnóstico Ginecológico por la Imagen. Departamento de Obstetricia,
Ginecología y Reproducción
Institut Universitari Dexeus. Barcelona

Las lesiones papilares mamarias son poco frecuentes: constituyen menos del 10% de las lesiones mamarias benignas y entre un 1-2% de los carcinomas mamarios. Se trata de un grupo heterogéneo de lesiones, difíciles de diagnosticar como benignas o malignas tanto por imagen como cito-patológicamente. Presentan características morfológicas variadas, que conllevan diferentes implicaciones pronósticas, y es necesario un diagnóstico preciso para un correcto manejo y tratamiento de las pacientes.

Diagnóstico por imagen

Las técnicas por imagen utilizadas en el diagnóstico de las lesiones papilares son: la mamografía, la ecografía, la resonancia magnética, la ductoscopia y la galactografía. Aunque algunas lesiones papilares pueden detectarse al realizar una mamografía de screening, si son de pequeño tamaño con frecuencia pasan desapercibidas, es decir, son mamográficamente ocultas. La ecografía presenta una mayor

sensibilidad diagnóstica y es de gran utilidad como guía de los procedimientos intervencionistas. La resonancia magnética tiene una alta sensibilidad pero una baja especificidad en el diagnóstico de estas lesiones y se considera que su mayor utilidad es la evaluación de las pacientes con lesiones papilares múltiples, para una mejor planificación quirúrgica y para detectar lesiones no vistas mediante ecografía. La galactografía, aunque fue una técnica muy utilizada durante años para el diagnóstico de lesiones papilares en pacientes con derrame uniorificial hemático o seroso, en nuestro centro se ha visto totalmente desplazada por la ductoscopia. Este método permite la visualización directa de los conductos galactóforos y puede ser diagnóstica y/o quirúrgica (papilectomía endoscópica).

Diagnóstico ecográfico de las lesiones papilares

La diferenciación ecográfica entre lesión papilar mamaria benigna o maligna es difícil.

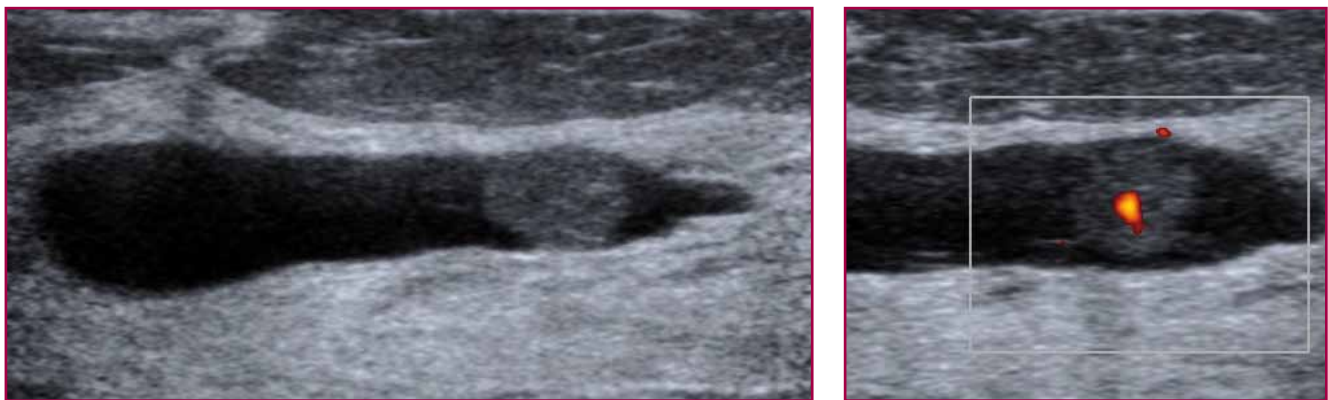


Figura 1. Aspecto ecográfico típico de un papiloma intraductal: nódulo sólido intraductal, bien delimitado, en un conducto galactóforo dilatado, con vascularización evidenciable en el estudio Power Doppler.

Las lesiones papilares **benignas** pueden presentar un aspecto ecográfico variable, pero los hallazgos generalmente encajan en tres amplias categorías:

1. Lesión compatible con papiloma, solitario o múltiple, intraductal o intraquístico (Fig. 1),
2. Lesión sólida bien delimitada (Fig. 2),
3. O lesión de ecoestructura mixta sólida-quística (Fig. 3), estas dos últimas sin clara continuidad con un conducto galactóforo dilatado.

En el diagnóstico diferencial del papiloma debemos tener en cuenta la presencia de detritus o contenido espeso, coágulos intraductales o intraquísticos, e incluso un carcinoma ductal *in situ*, que pueden tener un aspecto similar. El principal diagnóstico diferencial de una lesión sólida bien delimitada es un fibroadenoma, y el de una lesión mixta sólido-quística un carcinoma intraquístico.

El estudio Doppler color suele mostrar vascularización en el interior de la lesión. En algunos casos, puede verse un pedículo muy vascularizado e incluso vasos ra-

mificados, especialmente en lesiones de gran tamaño, pero el grado de vascularización no es un buen predictor de benignidad/malignidad. Nosotros utilizamos Power Doppler, más sensible que el Doppler color convencional para detectar flujos vasculares muy lentos en vasos de pequeño calibre.

Las lesiones papilares **malignas** pueden tener un aspecto ecográfico variable. Pueden observarse como una masa sólida hipoecogénica, heterogénea, o bien, como una lesión de ecoestructura mixta sólido-quística.

La diferenciación con un papiloma benigno puede ser difícil, ya que es frecuente la presencia de signos de benignidad como son los márgenes circunscritos y el refuerzo posterior, por lo que en muchos casos se superponen las características ecográficas (Fig. 4). En diversos estudios se han intentado establecer cuáles serían los signos ecográficos más específicos de malignidad:

- La sombra acústica posterior, descrita clásicamente como signo de carcinoma infiltrante, no

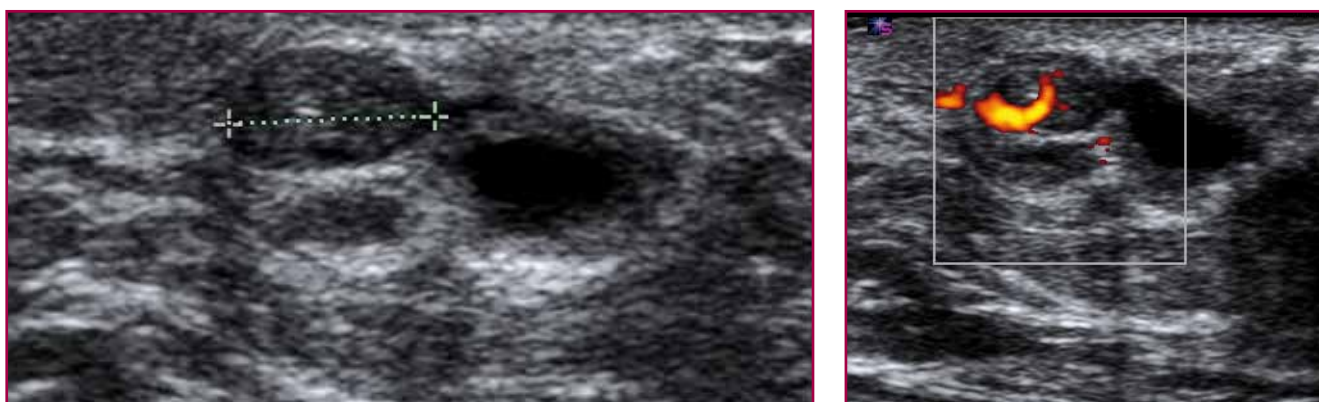


Figura 2. Papiloma intraductal con aspecto ecográfico muy similar al de un fibroadenoma: nódulo sólido bien delimitado. Presenta vascularización intranodular muy evidente en el estudio Power Doppler.

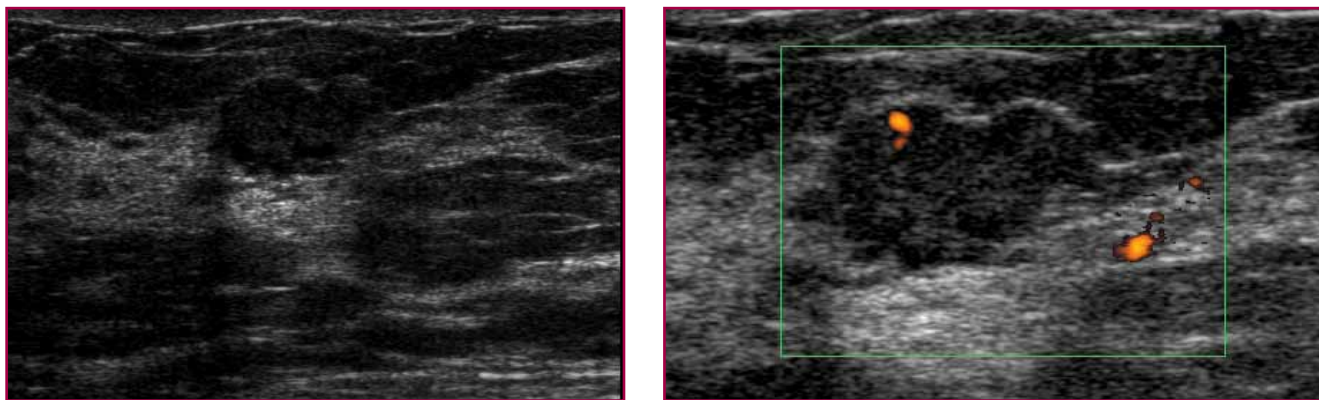


Figura 3. Imagen nodular de ecoestructura mixta, sólida-quística, con márgenes circunscritos y escasa vascularización, compatible con proceso papilar. Diagnóstico histológico: papiloma intraductal.

es una característica fiable de malignidad en las lesiones papilares, ya que la presencia de esclerosis o infarto en un papiloma puede producir este aspecto ecográfico.

- En un estudio (*Sonographic Differentiation of Benign and Malignant Papillary Lesions of the Breast*, Kim et al. *J Ultrasound Med* 2008; 27:75–82) los autores encuentran que los signos ecográficos más específicos de malignidad son: la orientación no paralela a la superficie cutánea de la masa, la presencia de halo ecogénico, microcalcificaciones asociadas y curiosamente, el refuerzo posterior. Este último signo, descrito clásicamente como signo de benignidad, lo encuentran con más frecuencia en lesiones papilares malignas sólidas, y consideran que es debido a la producción de mucina por estos tumores, no observada en los papilomas benignos.

Técnicas de punción

Las técnicas de punción ecoguiada que pueden utilizarse para el diagnóstico de las lesiones mamarias son: la punción aspiración con aguja fina (PAAF), con agujas de calibre 20-22 G, y la biopsia por punción (BPP) con dos tipos de agujas o dispositivos: biopsia con aguja gruesa, con agujas de calibres de 12 a 18 G y biopsia asistida por vacío, con agujas de gran calibre, de 8 a 12 G.

Aunque en la última década la biopsia con aguja gruesa ha reemplazado a la **PAAF** en el diagnóstico de las lesiones mamarias en muchos centros, nosotros seguimos utilizándola para la evaluación inicial de las pacientes con patología focal. Se trata de una alternativa

va menos invasiva y rentable, que presenta ventajas e inconvenientes: es una técnica rápida, de gran precisión y con muy buena tolerancia, que permite puncionar con gran seguridad lesiones profundas y mamas con prótesis. Sus principales inconvenientes son el riesgo de obtención de muestras con material insuficiente para el diagnóstico y por supuesto, la necesidad de un citólogo experto.

La **biopsia por punción** presenta asimismo ventajas e inconvenientes respecto a la PAAF. Ventajas: permite la obtención de abundante cantidad de tejido y determina si un carcinoma es o no infiltrante. Principales inconvenientes: mayor invasividad, posibles complicaciones y menor tolerancia, y en algunos casos, dificultades en lesiones pequeñas y móviles.

La biopsia con aguja gruesa se realiza con agujas de calibres de 12 a 18 G, y su rendimiento es mayor cuanto mayor es el grosor de la aguja, por lo que habitualmente se utilizan las agujas de 12-14 G. La técnica de punción consiste en la obtención de las muestras mediante múltiples pases.

Las técnicas de biopsia asistida por vacío utilizan agujas de mayor calibre (8-12 G) y funcionan asistidas por aspiración, realizando una succión del tejido. Ofrece ventajas respecto a la biopsia con aguja gruesa: obtención de un mayor volumen de muestra, por el mayor calibre de la aguja, y posibilidad de extraer múltiples especímenes con una única introducción de la aguja. En consecuencia, se consigue una menor tasa de infravaloración y de falsos negativos, especialmente si se extrae completamente la lesión, aunque no elimina por completo esta posibilidad.

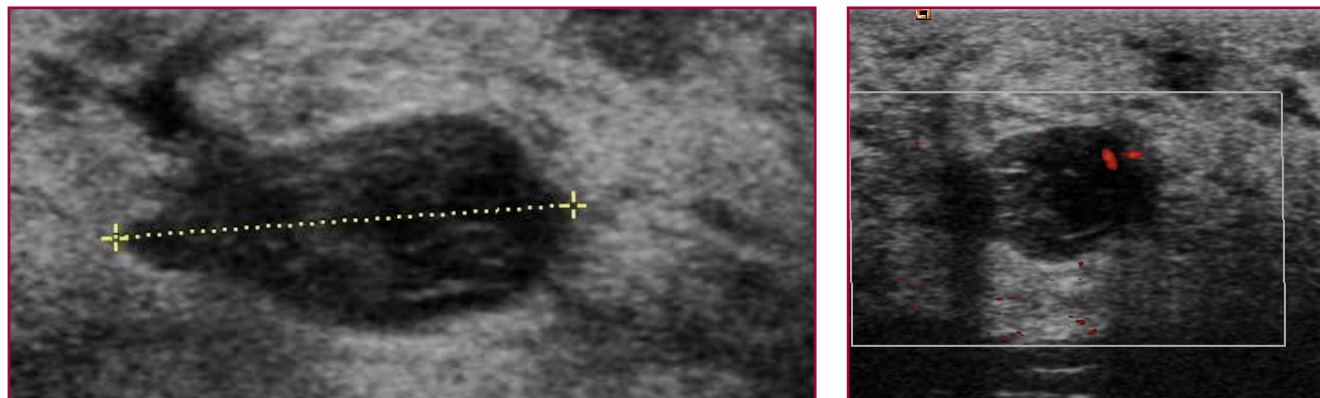


Figura 4. Nódulo predominantemente sólido con áreas quísticas intranodulares. Sus márgenes eran circunscritos, por lo que la primera impresión diagnóstica fue fibroadenoma. Al realizar la punción-aspiración con aguja fina llamó la atención la obtención de abundante material hemático, por lo que no se descartó la posibilidad diagnóstica de un proceso papilar. Citología: compatible con carcinoma, probablemente de tipo papilar. Biopsia por punción: adenocarcinoma ductal infiltrante. Diagnóstico histológico tras escisión quirúrgica: carcinoma papilar intraquístico infiltrante.

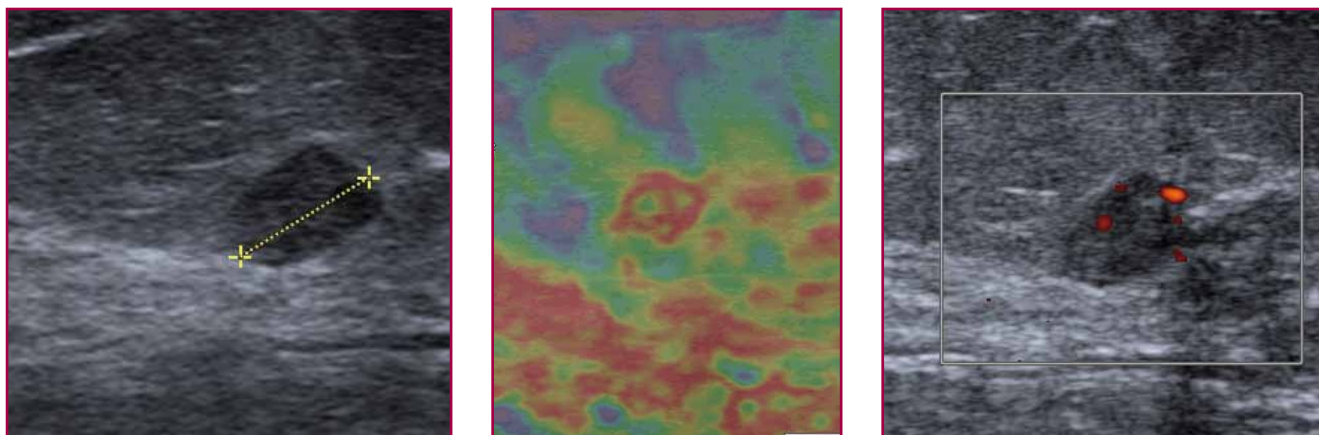


Figura 5. Ecografía: nódulo sólido bien delimitado. Si bien es compatible con fibroadenoma, presenta vascularización central y periférica y no era visible en el estudio ecográfico previo. Elastografía (imagen derecha): rigidez en prácticamente toda la lesión (características de malignidad).

Citología: extensión sospechosa de malignidad. BPP: papiloma intraductal. La ausencia de pared ductal y la incompleta representación de toda la lesión no permiten descartar un carcinoma en papiloma o un proceso infiltrante. Diagnóstico histológico tras escisión quirúrgica: papiloma intraductal.

El éxito de un programa de intervencionismo mamario depende tanto del procedimiento como del manejo posbiopsia, y por ello, debe realizarse siempre una correlación de los hallazgos por imagen con el resultado anatómo-patológico de la lesión. En caso de discordancia será necesario practicar una biopsia quirúrgica, aunque existe la opción de repetir la BPP. En caso de concordancia con resultado de benignidad, debe efectuarse un seguimiento por imagen para evitar falsos negativos. Determinados resultados anatómo-patológicos pueden resultar en una infravaloración de la lesión, requiriendo una biopsia quirúrgica para poder estudiar la totalidad de la lesión. Dentro de estas lesiones se encuentran la hiperplasia ductal atípica, las neoplasias lobulillares (que incluyen la hiperplasia lobulillar atípica y el ca. lobulillar *in situ*), la cicatriz radial, el papiloma (Fig. 5), y el carcinoma ductal *in situ*.

Manejo de las lesiones papilares mamarias

Es un tema controvertido, que genera un debate continuo desde hace ya varios años. La pregunta clave es: ¿El diagnóstico de lesión papilar sin características de atipia o malignidad en una PAAF o biopsia con aguja gruesa debe ser seguido de una escisión quirúrgica?.

La PAAF es significativamente menos sensible que la BPP para el diagnóstico de malignidad. Por otro lado, puede dar lugar a falsos positivos, especialmente en lesiones papilares con esclerosis.

Aunque la biopsia por punción es un método muy fiable para el diagnóstico de lesiones mamarias, su rentabilidad es discutida en este tipo de lesiones: es posible la infraestimación (según los autores, oscila entre el 5.5 y el 26%) y la obtención de falsos negativos. Esto es debido a que son lesiones de difícil interpretación histológica, y heterogéneas anatómo-patológicamente, por lo que pueden darse errores de muestreo en papilomas con áreas de atipia o carcinoma debido a la obtención focal de muestras: puede quedar tejido residual con focos de atipia o carcinoma en la periferia de la lesión, y de este modo papilomas obtenidos en biopsia percutánea pueden no ser representativos de toda la lesión. Los sistemas de biopsia asistidos por vacío pueden mejorar los resultados, pero no eliminan por completo la infravaloración.

Existen dos opiniones distintas y contrapuestas respecto al manejo de las lesiones papilares mamarias. Algunos autores han publicado que en pacientes con resultado de lesión papilar benigna (sin atipia ni lesión precursora coexistente) y concordante con los hallazgos radiológicos, es posible evitar la escisión quirúrgica y optar por el seguimiento. Sin embargo, en la actualidad la gran mayoría de autores no están de acuerdo, y coinciden en que debe realizarse escisión quirúrgica para el diagnóstico de lesiones papilares, debido a la tasa de infraestimación y al potencial premaligno de estas lesiones.

Conclusiones

- La diferenciación ecográfica entre lesión papilar mamaria benigna o maligna es difícil.
- Las técnicas de punción ecoguiada que pueden utilizarse para su diagnóstico son: la PAAF y la biopsia por punción (con aguja gruesa o asistida por vacío).
- Son de las lesiones mamarias más difíciles de interpretar histológicamente tras una biopsia percutánea.
- Los sistemas de biopsia asistidos por vacío pueden mejorar los resultados, pero no eliminan por completo la infravaloración.
- Hoy por hoy, debe plantearse la escisión quirúrgica ante pacientes con lesión papilar benigna y concordante con los hallazgos por imagen.

Bibliografía

1. Brookes MJ, Bourke AG. Radiological appearances of papillary breast lesions. *Clin Radiol* 2008;63:1265-1273.
2. Muttarak M, Lerttumnongtum P, Chaiwun B, Peh WCG. Spectrum of papillary lesions of the breast: clinical, imaging and pathologic correlation. *AJR* 2008;191: 700-707.
3. Kim TH, Kang DY, Kim SY, Lee EJ, Jung YS, Yim H. Sonographic differentiation of benign and malignant papillary lesions of the breast. *J Ultrasound Med* 2008;27:75-82.
4. Shin HJ, Kim HH, Kim SM, Yang HR, Sohn J-H, Kwon GY, Gong G. Papillary lesions of the breast diagnosed at percutaneous sonographically guided biopsy comparison of sonographic features and biopsy methods. *AJR* 2008;190:630-636.
5. Chang JM, Moon WK, Cho N, Han W, Noh DY, Park IA, Jung EJ. Management of ultrasonographically detected benign papillomas of the breast at core needle biopsy. *AJR* 2011;196:723-729.
6. Kim MJ, Kim SI, Youk JH, Moon HJ, Kwak JY, Park BW, Kim EK. The diagnosis of non-malignant papillary lesions of the breast: comparison of ultrasound-guided automated gun biopsy and vacuum-assisted removal. *Clin Radiol* 2011;66:530-535.

Ductoscopia

Carmen Ara

Sección de Ginecología Oncológica y Mastología.

Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción

USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona

La secreción a través del pezón es el síntoma principal de la patología intraductal.

Tradicionalmente para su diagnóstico se realiza estudio citológico del derrame, ecografía para localizar lesiones del conducto en la zona retroareolar y galactografía, con defectos de repleción sugestivos de lesiones papilares. Las microcalcificaciones en disposición lineal traducen, también, patología intraductal.

Todas estas exploraciones dan una información indirecta de la situación del conducto.

La ductoscopia permite la visualización **directa** de los conductos galactóforos mediante un microendoscopio conectado a una cámara de video con amplificación de la imagen.

Material

Se utilizan dos tipos de ductoscopios flexibles.

- Uno diagnóstico:
 - Óptica de 0,45 mm
 - Vaina de 0,7 mm de diámetro con canal de irrigación.
- Otro quirúrgico (Fig. 1):
 - Óptica de 0,45 mm
 - Canal de trabajo en la parte superior de 0,4 mm
 - En conjunto mide 1,1 mm, con canal de irrigación.

Los instrumentos de trabajo tienen todos unos diámetros de 0,38 mm.

Utilizamos dos tipos de émbolos para introducir los distintos instrumentos a través del canal de trabajo.

Cada instrumento de trabajo tiene un uso específico, la utilización de cada uno de ellos dependerá del caso, si es ambulatorio o en quirófano, y de la patología ante la que nos encontremos.

- Una cestilla para realizar microcirugía.
- Un cepillo para muestras citológicas.
- Pinza sacabocados para biopsias selectivas.
- Un arpón de marcaje para localización prequirúrgica.

Técnica

La ductoscopia se realiza en una sala de intervencionismo, dotada con el material necesario: fuente de luz, cámara de video específica y procesador de imágenes.

Es de carácter ambulatorio, se realiza con anestesia local periareolar. Tras desinfección y tallado se inyecta el anestésico a través de dos puntos de entrada, repartiéndose por toda la zona retroareolar.

Pasados cinco minutos se procede a la dilatación del conducto secretante con un dilatador cónico semirrígido. Tras la dilatación del conducto iniciamos la exploración ductoscópica.

La primera maniobra es un lavado ductal, antes de cualquier manipulación interior del conducto. Introducimos suero fisiológico a través del canal de irrigación y lo recogemos con una jeringuilla a través del canal de trabajo para su estudio citológico.

La indicación principal son los procesos papilares.

Exploramos el conducto: los procesos papilares se presentan como masas excrecentes que tienen un pedículo fibrovascular que los une a la pared del conducto, son de color amarillento/rojizo, comúnmente presentan fenómenos de sangrado, el epitelio del conducto es de características normales, color blanquecino con superficie plana y escasa vascularización que sigue un patrón regular.

Cuando es factible por ubicación y por tamaño realizamos la microcirugía endoscópica (Figs. 1-2) con la cestilla de trabajo, la exéresis puede ser en bloque de

todo el papiloma, si es pequeño, o fragmentada cuando el papiloma es de mayor tamaño.

Al realizar la exéresis total del papiloma por microcirugía endoscópica evitamos realizar la cirugía abierta convencional.

Tras la papilectomía realizamos una revisión para comprobar la exéresis total del papiloma, realizando nuevamente la exploración de todo el conducto en especial de la porción posterior al papiloma. También realizamos un lavado con aspiración del contenido ductal para eliminar los pequeños fragmentos de papiloma que hayan quedado.

Otros diagnósticos

La **ectasia ductal**, junto con los procesos papilares, es un diagnóstico frecuente.

Por ductoscopia se ven dilataciones del conducto que forman verdaderas cavidades, con un epitelio muy adelgazado que deja ver la vascularización.

Es característica la secreción espesa difícil de eliminar con la irrigación

Microcalcificaciones.

Las microcalcificaciones por ductoscopia se ven como puntos refringentes sobre placas de tejido irregular sobrelevado (Fig. 3)

Carcinoma de mama

Hasta un 5% de los carcinomas de mama presentan secreción, generalmente hemática, a través del pezón, lo que los hace visibles por ductoscopia.

En los procesos neoplásicos el epitelio ductal es irregular, sobrelevado con aumento de la vascularización, las zonas de bifurcación son las más afectadas.

A medida que vamos profundizando aumenta la dificultad para continuar la exploración hasta un punto en el que la neoplasia ocluye el conducto.

Conclusiones

La principal indicación de la ductoscopia son los procesos papilares intraductales, tanto en el diagnóstico como en el tratamiento, ya sea por microcirugía endoscópica o limitando la cirugía abierta.

Puede complementar el diagnóstico en pacientes neoplásicas

Abre un campo prometedor en el diagnóstico precoz en pacientes de alto riesgo.



Figura 1. Ductoscopia quirúrgica, cepillo para citología y cesti-lla para microcirugía.

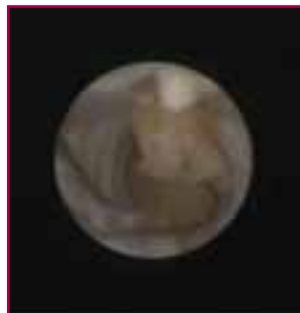


Figura 2. Microcirugía endos-cópica.



Figura 3. Microcalcificaciones.

Citología de las secreciones mamarias. Valor en el estudio de lesiones papilares

Fernandez-Cid Villasenín C., Castella Rufat M., Domínguez Casares M.A.,

Fabra Pañella G., Ramos García C., Tresserra Casas F.

Laboratorio de Citología. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción

USP-Instituto Universitario Dexeus. Barcelona

Introducción

El derrame mamario es la situación en la que aparece cualquier tipo de sustancia por el pezón, ya sea de forma funcional, inflamatoria u orgánica¹. Hasta un 5% de las lesiones que afectan a la glándula mamaria producen secreción de material por el pezón^{2,3}. En la mayoría de ocasiones se trata de procesos benignos aunque en un 11% de casos son la manifestación de una lesión mamaria maligna⁴.

La secreción puede ser fisiológica o para fisiológica en cuyo caso es provocada, bilateral y multiorifical, y presenta una coloración blanquecina, amarillenta, verdosa o marrón, o patológica que suele ser espontánea, unilateral y uniorifical, y de características serosanguinolentas o claro-serosas^{2,5,6}.

La secreción fisiológica se da con la lactancia, la para fisiológica ocurre en ocasiones de hipotiroidismo, adenoma hipofisario, producción ectópica de prolactina, alteraciones hipotalámicas, medicamentosa o idiopática. La secreción patológica puede ser debida a procesos benignos como la ectasia ductal, la hiperplasia intraductal o papiloma, o malignos como el carcinoma *in situ* o invasivo que suponen de un 9.3 a un 21.3% de las secreciones patológicas^{2,3,7}.

El estudio citológico de las secreciones puede llevarse a cabo mediante estudio directo de la secreción, aspiración del fluido ductal, lavado ductal o raspado del pezón y ofrece una sensibilidad diagnóstica del 60-70% con una especificidad del 92-100% con escaso porcentaje de complicaciones^{2,5,7-9}.

Las lesiones papilares constituyen un 5% de las lesiones mamarias benignas y un 2% de los carcinomas mamarios^{8,10}. Son una proliferación epitelial arborescente, simple o compleja, con ejes conectivo-vasculares, ad-

herida a la pared de un conducto dilatado por un pedículo de grosor variable¹¹⁻¹³. Hasta un 49% de las lesiones con hallazgos papilares citológicos son malignas⁸.

El objetivo de este estudio es establecer el valor del estudio citológico en el diagnóstico de las lesiones papilares de la glándula mamaria.

Material y métodos

Durante el periodo enero de 1986 hasta abril de 2011 se han estudiado en nuestro Servicio 5.965 citologías correspondientes a secreciones mamarias en 3.746 pacientes (un 37% de ellos con 2 o más estudios).

Todos los estudios se practicaron en mujeres excepto en 6 casos que eran varones. La edad media fue de 37.9 ± 11.1 (12 - 98). La lateralidad de las secreciones fue derecha en 2.981 casos (50%) e izquierda en 2.984 (50%).

Las categorías diagnósticas consideradas fueron:

- **Benigno:** que incluía ectasia ductal, galactorrea, y otros procesos benignos.
- **Inflamatorio**
- **Papiloma:** extensión con fondo hemorrágico, con celularidad moderada y células espumosas, ductales y en transformación que se disponen formando grupos papilares densos. Las células ductales muestran una morfología redonda con discreto aumento del tamaño, citoplasma basófilo o eosinófilo con vacuolas grandes. Núcleo redondo u ovoide con cromatina de distribución uniforme. Los nucleolos son escasos o pequeños^{1,5,8,10,11,14,15} (Fig. 1).
- **Proceso papilar:** extendido de fondo hemorrágico, constituido por grupos pseudopapilares con células atípicas, en las que no se observan características típicas del carcinoma papilar, como necrosis, célu-

las aisladas atípicas ni núcleos que sobresalen de los citoplasmas celulares. Incluye los casos sospechosos de malignidad (Fig. 2).

- **Carcinoma papilar:** Caracterizado por una extensión con fondo hemorrágico y sucio, celularidad abundante formada por células ductales y espumosas que se disponen en grupos pseudopapilares o a modo de elementos aislados atípicos. Las células muestran un citoplasma escaso con núcleos hipertróficos, irregulares, con anisocariosis y que sobrepasan el margen del citoplasma. La cromatina se distribuye en grumos y los nucleolos son prominentes y en ocasiones múltiples^{1,5,8,10,11,14,15} (Fig. 3).
- **Carcinoma:** Aquellas extensiones con rasgos citológicos malignos sin hallazgos papilares. Se incluye en esta categoría la enfermedad de Paget del pezón.

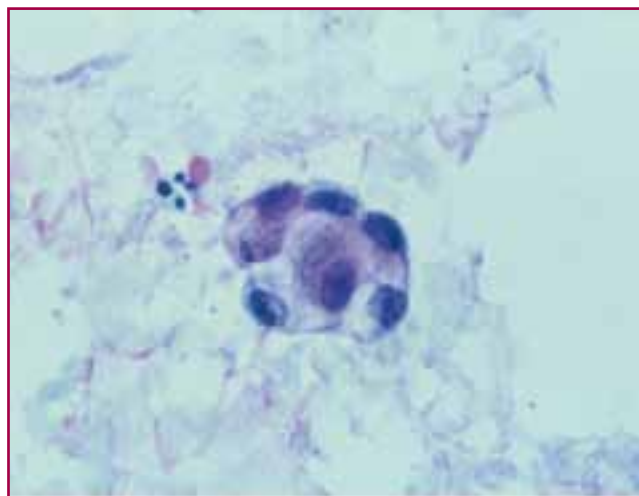


Figura 1. Papiloma.

Resultados

El resultado citológico fue de ausencia de material en 491 casos (8.2%), benigno en 4.847 (81.3%), inflamatorio en 227 (3.8%), papiloma en 316 (5.3%), proceso papilar en 28 (0.5%), 10 de ellos (36%) fueron considerados como lesiones sospechosas de malignidad, carcinoma papilar en 8 (0.1%) y carcinoma en 21 (0.4%), 7 de ellos (33%) correspondientes a enfermedad de Paget. Veinticinco casos (0.5%) fueron diagnosticados de otros procesos.

Las lesiones benignas se observaron en pacientes más jóvenes que aquellos con lesiones malignas.

En 134 casos se dispuso de pieza quirúrgica para poder efectuar la correlación con el estudio anatomopatológico (Tabla 1). La correlación fue buena en los papilomas (45 de 80.53%). La mayoría de procesos papilares correspondían (4 de 7.57%) a lesiones benignas. Los carcinoma papilares citológicos fueron todos carcinomas ductales *in situ*² o infiltrantes² convencionales.

Los casos que fueron anatomopatológicamente malignos (21), carcinomas *in situ* o infiltrantes, habían sido diagnosticados citológicamente como lesiones benignas en 6 casos, papiloma en 4, proceso papilar en 2, carcinoma papilar en 4 y carcinoma en 5 (Tabla 2).

Discusión

Mediante el estudio citológico es difícil distinguir entre un proceso papilar benigno y maligno, y establecer un diagnóstico preciso de la lesión. Ello es debido a la dificultad que existe en diferenciar un papiloma de un papiloma atípico y de un carcinoma papilar^{5,6,11,14,15}.

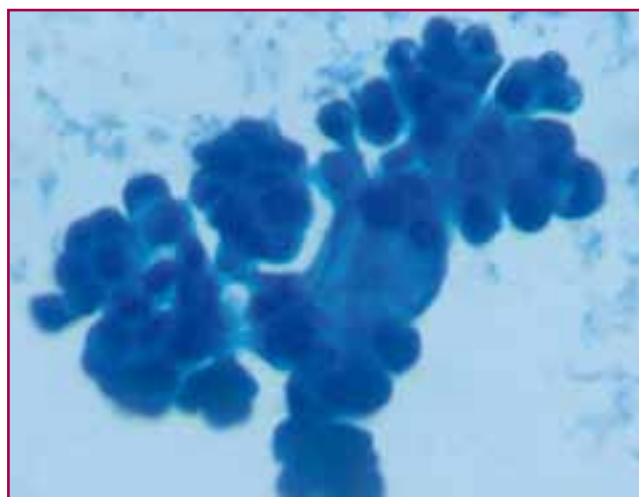


Figura 2. Proceso papilar.

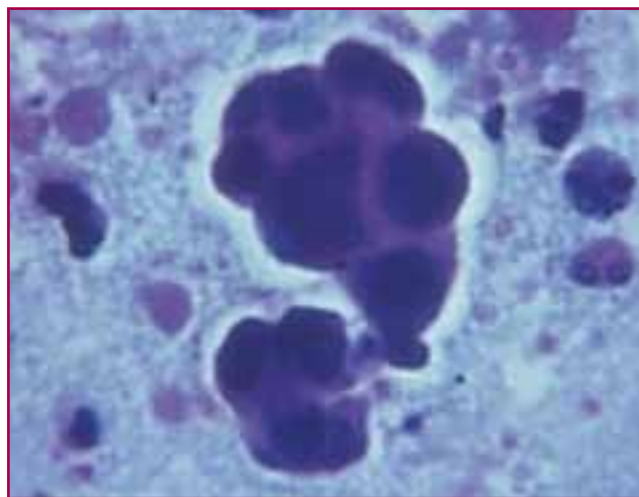


Figura 3. Carcinoma papilar.

Tabla 1. Correlación citológica-histopatológica en 134 secreciones mamarias.

Citología	HISTOPATOLOGÍA			Total
	Papiloma	Benigno	Maligno	
Benigno	11 (30%)	20 (54%)	6 (16%)	37
Papiloma	45 (53%)	31 (36%)	4 (5%)	80
Proceso papilar	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)	7
Carcinoma papilar	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)	5
Carcinoma	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	5
Total	59	53	21	134

Las características macroscópicas de la secreción pueden orientar a la naturaleza del proceso. Secreciones serosanguinolentas suelen acompañar a procesos malignos^{3,5,7} y las claras a procesos benignos aunque pueden verse hasta en un 18% de casos malignos⁷.

El patrón arboriforme de una proliferación epitelial junto con la complejidad de las ramificaciones y el grosor de los ejes conectivos ayudan a distinguir entre un papiloma intraductal y un carcinoma papilar¹¹. Así mismo la presencia de escasa cohesión celular favorece el diagnóstico de carcinoma papilar pues tanto en el papiloma como en el carcinoma pueden observarse distintos grados de atipia citológica^{8,10,11,14,15}.

En general la correlación entre el diagnóstico citológico de benignidad y malignidad es bueno. Hay una buena correlación diagnóstica en el diagnóstico citológico de papiloma y entre el carcinoma papilar y el diagnóstico de malignidad pues en nuestra casuística se trataba de carcinomas ductales *in situ* o carcinomas ductales infiltrantes convencionales. Asimismo revisamos 32 casos de carcinoma papilar diagnosticados histopatológicamente y ninguno de ellos había presentado secreción por el pezón. Ello hace que la citología de las secreciones sea una técnica específica para el diagnóstico de malignidad pero con baja eficacia para establecer el diagnóstico preciso de la lesión^{2,5,7-9}.

La mayoría de los diagnósticos citológicos de benignidad de las secreciones corresponden a ectasia ductal, cambios fibroquísticos e hiperplasias intraductales no atípicas.

Existen lesiones mamarias que pueden dar un patrón citológico de lesión papilar sin ser lesiones papi-

Tabla 2. Resultados citológicos de las secreciones de las lesiones histopatológicamente malignas.

Citología	HISTOPATOLOGÍA		Total
	Carcinoma ductal infiltrante	Carcinoma ductal <i>in situ</i>	
Benigno	3	3	6
Papiloma	4	0	4
Proceso papilar	1	1	2
Carcinoma papilar	2	2	4
Carcinoma	4	1	5
Total	14	7	21

lares. Es el caso del fibroadenoma, los cambios fibroquísticos, el carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma mucinoso^{8,10,11,14}. En el caso del fibroadenoma pueden verse fragmentos arboriformes pero más gruesos y de contornos romos y a modo de astas de ciervo. Los cambios fibroquísticos se acompañan de metaplasia apocrina y grupos pseudopilares sin ejes conectivo-vasculares como los que pueden verse en el carcinoma ductal *in situ*. En el carcinoma mucinoso se observan bolas celulares como pueden verse en el papiloma pero habitualmente se identificará material de fondo mucoso.

La citología es un método óptimo para el estudio de secreciones unilaterales y sanguinolentas aunque con dificultad para distinguir entre una lesión benigna y otra maligna y etiquetar de forma precisa el tipo de lesión. Es por ello que toda paciente con secreción patológica por el pezón debe ser biopsiada no solo con fines terapéuticos sino por la necesidad de obtener un diagnóstico preciso.

Bibliografía

1. Fernandez-Cid A, Derrames mamarios. Masson-Salvat: Barcelona, 1993.
2. Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer Control*. 2007;14:350-359.
3. El-Daly H, Gudi M. Evaluation of nipple discharge cytology and diagnostic value of red blood cells in cases with negative cytology: a cytohistologic correlation. *Acta Cytol*. 2010;54:560-562.

4. Alcock C, Layer GT. Predicting occult malignancy in nipple discharge. *ANZ J Surg.* 2010;80:646-649.
5. Pritt B, Pang Y, Kellogg M, St John T, Elhosseiny A. Diagnostic value of nipple cytology: study of 466 cases. *Cancer.* 2004;102:233-238.
6. Koskela A, Berg M, Pietiläinen T, Mustonen P, Vaninen R. Breast lesions causing nipple discharge: preoperative galactography-aided stereotactic wire localization. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 Jun;184(6):1795-8.
7. Montroni I, Santini D, Zucchini G, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G, Manaresi A, Taffurelli M. Nipple discharge: is its significance as a risk factor for breast Cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:895-900.
8. Jayaram G, Elsayed EM, Yaccob RB. Papillary breast lesions diagnosed on cytology. Profile of 65 cases. *Acta Cytol.* 2007;51:3-8.
9. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better?. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:1-8.
10. Simsir A, Cangiarella J. Challenging breast lesions: Pitfalls and limitations of fine-needle aspiration and the role of core biopsy in specific lesions. *Diagn Cytopathol.* 2011 Feb 9. doi: 10.1002/dc.21630.
11. Michael CW, Buschmann B. Can true papillary neoplasms of breast and their mimickers be accurately classified by cytology? *Cancer (Cytopathology).* 2002;96:92-100.
12. Collins LC, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: selected diagnostic and management issues. *Histopathology.* 2008;52:20-29.
13. Ueng S, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:893-907
14. Levine P, Simsir A, Cangiarella J. Management issues in breast lesions diagnosed by fine-needle aspiration and percutaneous core breast biopsy. *Am J Clin Pathol.* 2006;125 Suppl:S124-34.
15. Haji BE, Das DK, Al-Ayadhy B, Pathan SK, George SG, Mallik MK, Abdeen SM. Fine-needle aspiration cytologic features of four special types of breast cancers: mucinous, medullary, apocrine, and papillary. *Diagn Cytopathol.* 2007;35:408-416.

Citologia per punció de les lesions papil·lars de mama

Ruth Orellana

Servei d'Anatomia Patològica

Hospital Parc Taulí. Sabadell. Barcelona

Es defineix neoplàsia papil·lar com proliferació arborescent amb eix fibrovascular amb pedicle adherit a la paret d'un ducte dilatat. Entenem per papil·la un eix fibrovascular amb revestiment epitelial.

Dintre de les neoplàsies papil·lars trobem un grup heterogeni de proliferacions epitelials, entre les que s'inclouen: hiperplàsia ductal papil·lar (com a component de malaltia fibroquística), papil·loma/papil·lomatosi, papil·loma atípic (lesió premaligne, quan s'associa a hiperplàsia ductal atípica o carcinoma intraductal), carcinoma intraductal subtipus papil·lar (intraquístic/sòlid), carcinoma intraductal subtipus cribiforme o micropapil·lar i carcinoma ductal infiltrant pur o representant un component. Es tracta d'un grup de lesions que presenten gran dificultat diagnòstica per citologia, doncs no hi ha criteris ben definits.

Els eixos fibrovaculars, en general poden presentar una morfologia variable: poden ser delicats i prims o gruixuts, poden presentar ramificació simple o complexa, poden presentar projeccions digitiformes de vores ben definides, poden presentar revestiment cilíndric o grups morulars cohesius terminals.

És important diferenciar lesions amb patró papil·lar real, que formen part del grup de les neoplàsies papil·lars, de lesions amb patró pseudopapil·lar, que presenten projeccions epitelials ramificades intraductals, sense eix fibrovascular. Aquestes lesions són proliferacions epitelials benignes o malignes. Entre les benignes destaquem: fibroadenoma, tumor phyllodes, malaltia fibroquística (grups pseudopapil·lars de cèl·lules de metaplàsia apocrina) i hiperplàsia ductal florida.

El diagnòstic precís de lesions papil·lars per punció és difícil. La "National Cancer Institute consensus conference for Fine-Needle Aspiration of breast" recomana incloure dintre de la categoria de "benignitat" lesions proliferatives sense atipia i fibroadenoma; i dintre de la cate-

ria de "indeterminat/atipia" lesions proliferatives amb atipia (en les que resulta complicat diferenciar entre hiperplàsia ductal atípica i carcinoma ductal de baix grau) i lesions papil·lars (amb o sense atipia). Aquesta categoria inclou lesions en les que les troballes citològiques no permeten un diagnòstic conclouent, i necessiten estudi histològic, generalment amb material de biòpsia amb agulla gruixuda per tal de prendre una decisió terapèutica.

Quan valorem una extensió de citologia per punció amb sospita de lesió papil·lar és important diferenciar entre lesions papil·lars i proliferacions epitelials no papil·lars, en funció de la presència d'estructures papil·lars o pseudopapil·lars. Doncs, com ja s'ha comentat, en les lesions papil·lars s'ha de fer estudi histològic, mentre que en les lesions proliferatives sense atipia no. Tot i que pot ser de vegades impossible, interessa identificar aquells trets citològics que ens permetin diferenciar entre lesions papil·lars benignes i malignes, en base a la presència d'atipia cel·lular, la presència de cèl·lules dissociades i les característiques del eixos papil·lars en quant al grau de ramificació i la seva complexitat.

Dintre dels **trets citològics** és important valorar:

- la *quantitat de cel·lularitat* de les extensions: poc, moderada o marcadament cel·lulars
- el *fons de les extensions*: histiòcits escumosos (orientaria cap a un fons quístic), nuclis bipol·lars, inflamació, necrosi o hemorràgia (podrien suggerir malignitat)
- *arquitectura dels grups cel·lulars*: grups papil·lars/pseudopapil·lars, grups tridimensionals, petits grups, plaques digitiformes
- *cèl·lules cohesives o dissociades*
- *morfologia cel·lular*: cèl·lules columnars, cèl·lules de metaplàsia apocrina
- *atipia cel·lular*

- altres elements: teixit estromal, microcalcificacions

Les extensions de **lesions papil·lars benignes**, representades pel *papil·loma*, poden presentar les següents característiques:

- lleu, moderadament cel·lulars
- polimorfes en quant al component cel·lular (Fig. 3): cèl·lules ductals, de vegades amb morfologia columnar, ordenades i cohesives, cèl·lules de metaplàsia apocrina, histiòcits escumosos, nuclis bipol·lars, aïllats o formant petits grups
- fragments epitelials benignes amb eixos fibrovasculars amb ramificació complexa de vores ben definides, més amplis a la perifèria, gruixuts i excèntrics. Altres presenten projeccions digitiformes, de vores arrodonides, orientades en diferents direccions, donant aspecte de petites llengües. També s'observen grups arrodonits de cèl·lules de metaplàsia apocrina
- focalment es pot observar atípia, de vegades en les cèl·lules de metaplàsia apocrina, o reactiva en el cas d'infarts. Si observem grups epitelials desordenats amb atípia citològica franca, hem de pensar en la possibilitat d'un papil·loma atípic. Es tracta d'una lesió premaligna, quan associa àrees d'hiperplàsia ductal atípica o carcinoma intraductal.

Les extensions de **lesions papil·lars malignes**, representades pel *carcinoma papil·lar* (intraductal intraquístic/sòlid o infiltrant), poden presentar les següents característiques:

- hipercel·lulars, sovint amb fons necròtic/hemorràgic, constituïdes per plaques papil·lars amb

ramificació complexa amb abundants cèl·lules dissociades acompanyants, que poden presentar morfologia plasmocitoide amb alteració de la relació nucli/citoplasma, o morfologia columnar (Fig. 4)

- grups papil·lars amb ramificacions complexes que poden presentar diferents patrons arquitecturals en cada cas: secundàries i terciàries, amb eix fibrovascular central i epiteli de revestiment que es fusiona amb papil·les adjacents; grups morulars terminals; eixos amb denudació epitelial completa, que es poden confondre amb fragments de teixit fibrós d'un fibroadenoma; grups amb patró foliaci, amb eixos fibrovasculars delicats i prims, i agregats epitelials en forma de bulb terminal; eixos amb morfologia de "banya de cérvol"; grups amb marges geogràfics amb cèl·lules columnars que es disposen en estacada perifèrica
- revestiment epitelial columnar en monocapa amb lleu desorganització (que comporta dificultat per diferenciar entre papil·loma i carcinoma papil·lar variant cèl·lules columnars), o pseudoestratificació
- grups pseudopapil·lars amb patró pseudoacinar i atípia citològica
- grups tridimensionals amb atípia i inclusions intranuclears o microvacuolització intracitoplasmàtica
- microcalcificacions psammomatoses

Dels diferents articles publicats sobre citologia per punció de les lesions papil·lars, destaca el de Michael and Buschmann, en el que donen importància, per diferenciar entre lesions papil·lars benignes i malignes

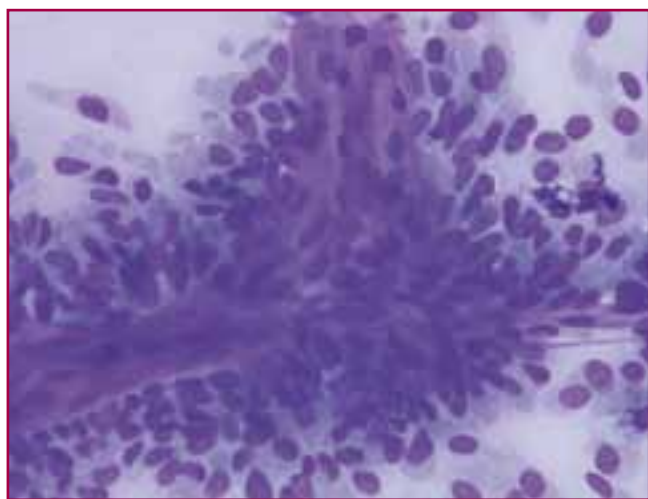


Figura 1. Grup papil·lar (Diff-Quick® x40).

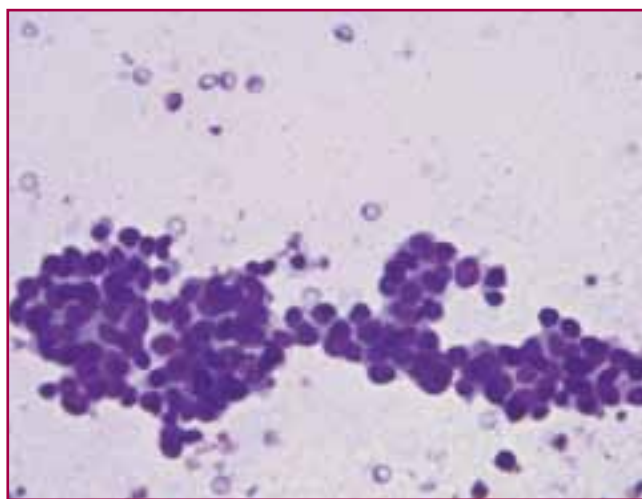


Figura 2. Grup pseudopapil·lar (Diff-Quick® x40).

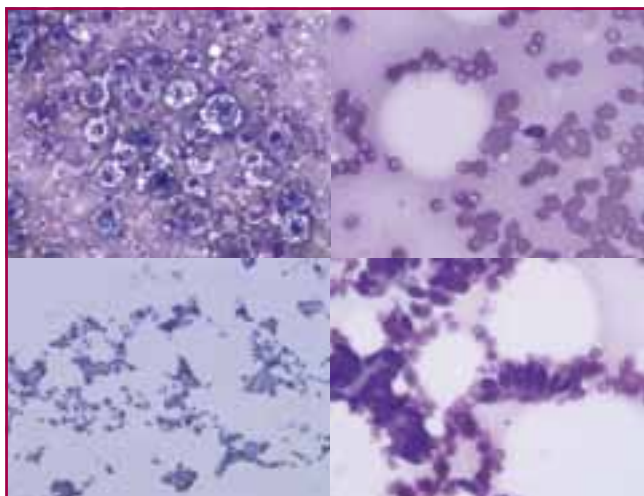


Figura 3. Extensions polimorfes: histiòcits escumosos, nuclis bipol·lars, cèl·lules columnars, cèl·lules de metaplàsia apocrina (Diff-Quick® x40).

a: polimorfisme/monomorfisme epitelial de les extensions; la presència de grups papil·lars amb ramificació i arquitectura complexa; cèl·lules cohesives/dissociades; cèl·lules columnars ordenades/desordenades i pseudoestratificades.

Com ja s'ha comentat, moltes vegades el diagnòstic es complica per la presència de lesions epitelials proliferatives no papil·lars amb arquitectura pseudopapil·lar i trets de superposició amb les lesions papil·lars. Aquestes lesions formen part de l'anomenada "zona gris" entre les que s'inclouen: fibroadenoma, malaltia fibroquística, hiperplàsia ductal florida, carcinoma tubular, carcinoma intraductal subtipus cribiforme, micropapil·lar o col·loide. Aquestes lesions plantegen dificultat diagnòstica quan presenten extensions hipercel·lulars, projeccions pseudopapil·lars complexes i fragments estromals amb vasos travessers que simulen eixos fibrovasculars.

Com a conclusions

El diagnòstic de lesió papil·lar fa referència més a un patró que a una entitat, i diverses lesions poden presentar patró papil·lar.

Es recomana, dintre del possible, diferenciar lesions papil·lars reals de lesions pseudopapil·lars, donat que comporten diferent actitud terapèutica.

Són característiques de lesions papil·lars, però no específiques la presència d'estructures papil·lars i cèl·lules columnars en estacada. Són característiques de benignitat, però no concloents: cèl·lules de metaplàsia apocrina i histiòcits escumosos. Són característi-

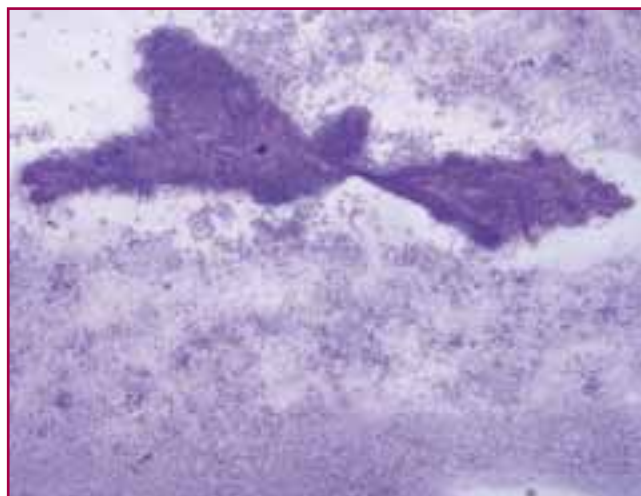


Figura 4. Gran placa papil·lar complexa amb cèl·lules dissociades acompanyants (Diff-Quick® x10).

ques de malignitat, però no concloents: fons necròtic, microcalcificacions, pleomorfisme i inclusions intranuclears.

La manca d'atípia no exclou el diagnòstic de malignitat.

És difícil diferenciar per citologia entre papil·loma, papil·loma atípic, carcinoma papil·lar intraquístic/intraductal i carcinoma papil·lar ben diferenciat infiltrant. Es necessita realitzar estudi histològic amb biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) i segons el diagnòstic valorar la necessitat d'exèresi quirúrgica.

Hi ha lesions pseudopapil·lars que simulen lesions papil·lars ("zona gris"), que no permeten un diagnòstic concloent. En aquests casos es recomana fer el diagnòstic de lesió papil·lar amb/sense atípia.

La interpretació final del diagnòstic citològic s'ha de fer sempre en el context de les troballes clinicoradiològiques de la pacient.

Bibliografia

1. Aylin Sismir, Jerry Waisman, Kim Thorner. Mammary lesions diagnosed as "papillary" by aspiration biopsy. *Cancer Cytopathology*, 2003; 99 (3):156-65
2. Claire W Michael, Bruce Buschmann. Can true papillary neoplasm of breast and their mimickers be accurately classified by cytology?. *Cancer Cytopathology*, 2002; 96 (2):92-100

3. Ritu Nayar, Denise VS De Frias, Eleni P. Bourtsos. Cytologic differential diagnosis of papillary pattern in breast aspirates. *Annals of Diagnostic Pathology*, 2001; 5 (1):34-42
4. National Cancer Institute Consensus conference for Fine-Needle Aspiration of the Breast. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. *Acta Cytologica*, 1996; 40 (6):1120-26
5. GMK Tse, TKF Ma, PCW Liu. Fine –needle aspiration cytology of papillary lesions of the breast: how accurate is the diagnosis?. *Journal Clinical Pathology*, 2008; 61: 945-49
6. Gita Jayaram, Elnazir Mohamed Elsayed. Papillary breast lesions diagnosed in cytology. *Acta Cytologica*, 2007; 51 (1): 3-8
7. Andrew Field, Alison Mak. The fine-needle aspiration biopsy diagnostic criteria of proliferative breast lesions. *Diagnostic Cytopathology*, 2007; 35 (7):386-97
8. Shahla Masood, Asif Loya. Is core needle biopsy superior on fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of papillary breast lesions?. *Diagnostic Cytopathology*, 2003; 28 (6): 329-34
9. V Gómez Aracil, E Mayayo, J Azua. Papillary neoplasm of the breast: clues in fine-needle aspiration cytology. *Cytopathology*, 2002; 13: 22-30

Clasificación histopatológica de las lesiones papilares de la mama

Vicente Marco Molina

Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Quirón. Barcelona

Las lesiones papilares de la mama se caracterizan por presentar proliferación epitelial que tapiza ejes fibrovasculares.

Son lesiones relativamente poco frecuentes que representan 2-5% de las lesiones en biopsias de la mama.

Según las características de la proliferación epitelial, las lesiones papilares pueden ser benignas, atípicas o malignas.

Se clasifican en las siguientes categorías histológicas:

- Papiloma intraductal.
- Papiloma intraductal con atipia (hiperplasia ductal atípica o carcinoma ductal *in situ* focal).
- Carcinoma papilar intraductal.

Papiloma intraductal

Presentan ejes fibrovasculares tapizados por una capa de epitelio luminal y una capa mioepitelial. El epitelio puede presentar hiperplasia ductal, formando láminas celulares sólidas.

Las lesiones pueden ser centrales, generalmente solitarias o periféricas, generalmente múltiples (papilomatosis).

Pueden presentarse en cualquier edad, aunque las lesiones centrales predominan en pacientes mayores de 40 años.

Desde el punto de vista clínico pueden ser lesiones asintomáticas o presentarse con secreción anómala por el pezón, clara o hemática.

Algunos papilomas muestran características especiales, relacionadas con su histología o con su localización:

- Papiloma esclerosante
- Adenoma ductal
- Papilomas con infarto

- Papilomas con metaplasia (apocrina, escamosa, sebácea etc.)
- Adenoma del pezón
- Papiloma en ganglios axilares

Papilomas intraductales con atipia (hiperplasia ductal atípica o carcinoma ductal *in situ* focal)

Los papilomas pueden presentar hiperplasia ductal florida, hiperplasia ductal atípica o focos de carcinoma ductal *in situ*.

No existen criterios uniformes para diferenciar los papilomas con hiperplasia ductal atípica de los papilomas con carcinoma ductal *in situ* focal.

Algunos autores recomiendan que aquellas lesiones con proliferación epitelial similar a la de los carcinomas ductales *in situ* de bajo grado, sin comedonecrosis, que representa menos de 30% de la lesión, pueden ser diagnosticados como *papilomas con hiperplasia ductal atípica*.

Otros autores consideran que cuando el foco de proliferación epitelial es mayor de 3 mm se puede establecer el diagnóstico de *papiloma con carcinoma ductal in situ focal*.

Existen pocos datos sobre el comportamiento biológico de estas lesiones.

En algunos estudios se considera que la presencia de atipia o carcinoma intraductal en los conductos que rodean a la lesión papilar indica mayor riesgo de recidiva o de progresión a carcinoma infiltrante.

La extirpación completa de la lesión, es el tratamiento de elección, independientemente del grado de atipia o de la presencia de carcinoma ductal *in situ* focal.

El riesgo relativo (RR) de desarrollo de cáncer infiltrante para las pacientes con papiloma es bajo (RR

2-3). Sin embargo el riesgo es mayor para las pacientes con papilomas múltiples, especialmente cuando se asocian a hiperplasia ductal atípica en el tejido adyacente (RR 7,5).

Manejo de los papilomas diagnosticados en biopsias por punción

El porcentaje de las lesiones papilares benignas diagnosticadas por punción que muestra una lesión de mayor grado (atipia, carcinoma *in situ* o infiltrante) en la biopsia quirúrgica varía en las distintas series publicadas. La indicación de la biopsia quirúrgica debe individualizarse, dependiendo de la edad de la paciente, el tamaño de la lesión y las características de las imágenes.

Garcinoma papilar intraductal

Es un tipo de carcinoma ductal *in situ* caracterizado por presentar arquitectura papilar. No se identifica papiloma benigno en la lesión.

Los ejes fibrovasculares son finos y delicados.

El epitelio suele ser de tipo columnar y las células pueden solaparse.

No se identifican células mioepiteliales en los ejes fibrovasculares pero pueden observarse en la pared de los conductos que contienen la lesión papilar.

Garcinoma papilar intraquístico

Se desarrollan en espacios quísticos bien delimitados. Afectan generalmente a pacientes mayores de 40 años. El carcinoma intraductal suele ser de grado intermedio o alto y con frecuencia presenta necrosis. Las tinciones de mioepitelio suelen ser negativas en la pared quística, sin embargo, se puede detectar colágeno IV. La ausencia de mioepitelio ha planteado la posibilidad de que se trate de carcinomas infiltrantes circunscritos, pero en general se comportan como carcinomas *in situ*, con bajo riesgo de progresión.

Garcinoma papilar sólido

Son lesiones poco frecuentes que se presentan predominantemente en mujeres posmenopáusicas.

Se caracterizan por presentar lesiones circunscritas de configuración nodular y sólida, con atipia celular de bajo grado y características neuroendocrinas. En la lesión sólida se identifican ejes vasculares. Algunas lesiones muestran producción de moco. Las lesiones pueden ser multinodulares. Al igual que los carcino-

mas papilares intraquísticos, pueden estar desprovistos de capa mioepitelial en la periferia. Se asocian a carcinoma infiltrante en más del 50% de los casos. Los carcinomas infiltrantes, que se originan en el contexto de un carcinoma papilar sólido, generalmente son de bajo grado, bien de tipo mucinoso o de tipo neuroendocrino. Éstos generalmente son positivos para receptores hormonales y negativos para HER2.

Conclusiones

Las lesiones papilares de la mama presentan un amplio espectro de patrones histológicos, benignos, atípicos y malignos, pudiendo plantear problemas de diagnóstico. Las tinciones con marcadores de mioepitelio y de epitelio basal ayudan a la correcta clasificación.

Las lesiones benignas, especialmente cuando son múltiples, pueden asociarse a hiperplasia ductal atípica, lo cual aumenta el riesgo de desarrollar carcinoma infiltrante.

El manejo de las pacientes con lesiones papilares benignas, diagnosticadas en biopsias por punción debe ser individualizado, siendo aconsejable la extirpación completa de la lesión.

Los carcinomas papilares no infiltrantes son lesiones de buen pronóstico, si se extirpan de forma completa. En algunas lesiones no se demuestra capa mioepitelial en la periferia de la lesión. Cuando existe carcinoma infiltrante asociado, éste suele ser de tipo ductal. Sin embargo, el carcinoma papilar sólido con mayor frecuencia se asocia a carcinomas infiltrante de tipo neuroendocrino o mucinoso de bajo grado.

Bibliografía

1. Shir-Hwa U, Mezzetti T, Tavassoli F. Papillary neoplasms of the breast. A review. Arch Pathol Lab Med 2009;133:893-907.
2. MacGrogan G, Tavassoli F. Central atypical papillomas of the breast: a clinicopathological study of 119 cases. Virchows Arch 2003; 443:609-617.
3. Collins LC, Carlo VP, Hwang H, et al. Intracystic papillary carcinomas of the breast: a reevaluation using a panel of myoepithelial markers. Am J Surg Pathol 2006;30:1002-1007.
4. Nassar H. Solid papillary carcinoma of the breast. Pathology Case Reviews 2009;14:157-161.



Cervista[®] MTA
Medium Throughput Automation

Cervista[®] MTA

En fase de desarrollo, el instrumento Cervista[®] MTA permitirá la automatización de la extracción de DNA y procesamiento del test Cervista[®] HPV HR, requiriendo una sola operación para lotes de 24 o 48 muestras.

Automatización Total

- Una sola operación permitirá al usuario cargar el Cervista[®] MTA, presionar inicio y volver para recoger los resultados a su conveniencia
- Capaz de procesar lotes de 24, 48 o 96 muestras

Aseguramiento de la cadena de custodia

- Permite la carga digital del mapa de la microplaca asegurando la integridad de la muestra
- La lectura automática de la microplaca y su análisis de datos aseguran unos resultados fiables

Sistema flexible y Fácil de Usar

- Mínimo tiempo de acondicionamiento y hasta 6 horas de funcionamiento autónomo
- Interface de pantalla táctil de fácil uso con seguimiento de progreso a tiempo real
- Los resultados son leídos automáticamente cuando termina el procesamiento de la microplaca
- Su tamaño compacto permite una gran flexibilidad en su instalación en el laboratorio

Dimensiones

Altura: 96,5 cm; Longitud: 142,5 cm; Profundidad: 71 cm

En Desarrollo



HOLOGIC[®]
The Women's Health Company

ESP-11-017-ES-A. Este producto está actualmente en desarrollo por Hologic, Inc. y actualmente no está disponible para su venta o uso en investigación.

Roda de casos

Carcinoma mioepitelial de glàndula salivar

Núria Baixeras, Francisco M Pérez, M^a Cruz García, Isabel Català

Hospital Universitari de Bellvitge. IDIBELL

L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

Història clínica

Dona de 61 anys que presenta tumoració blavosa de 6 mesos d'evolució de consistència dura, de 4x4 cm al paladar tou esquerre i pilar amigdalí esquerre. S'orienta clínicament com a tumor epitelial versus malformació vascular.

Es realitza PAAF i es demana TAC.

A la TAC del coll amb contrast s'observa una imatge arrodonida de marges imprecisos, hipercaptant i discretament heterogènia amb àrees centrals hipodenses que poden correspondre a zones de necrosi; presenta contorns irregulars per la seva cara faríngia (possibles ulceracions). La imatge és compatible amb procés neoproliferatiu amigdalí esquerre, sense evidència de disseminació ganglionar.

Troballes citològiques

Extensions de fons hemàtic amb abundant cel·lularitat de nuclis rodons o ovals, de contorn llis i cromatina vesicular amb escàs citoplasma mal definit. Les cèl·lules es disposen en grups tridimensionals i de forma aïllada. (Figs. 1, 2, 3)

Diagnòstic citològic

Proliferació cel·lular de característiques morfològiques i immunohistoquímiques compatibles amb tumor mioepitelial (AE1-AE3 +, S-100 +, Actina + focal, p63-).

Diagnòstic histològic

Carcinoma mioepitelial (2,9 cm), amb 4-5 mitosis/CGA i permeació vascular, de grau histològic intermig-alt, índex proliferatiu > 5% amb focus de necrosi i atúpia moderada.

La neoplàsia expressa difusament S100 i citoqueratina 7. S'identifica un focus microscòpic histològica-

ment suggestiu d'adenoma pleomorfe, que suggereix que podria tractar-se d'un carcinoma desenvolupat sobre un adenoma pleomorfe.

Discussió

El carcinoma mioepitelial suposa aproximadament l'1% de tots els carcinomes de la glàndula salivar. Es localitza amb major freqüència a la paròtida (75%), seguit de la glàndula submandibular, glàndules salivars menors així com a la nasofaringe i sinus i cavitat nasal. La localització al paladar és molt rara.

Afecta per igual homes com dones i la mitjana d'edat de presentació són els 55 anys amb una àmplia edat de distribució.

Normalment es presenta com una massa de diferents mides (2-10 cm), que presentarà diferent clínica (dolor, ronquera, disfàgia, ulceració de la pell etc.) depenent de la seva localització i grandària. No són tumors encapsulats però poden tenir marges ben definits. consistent amb una superfície de tall de color gris blanquinosa i pot presentar àrees quístiques i necròtiques.

Aquestes lesions s'originen de les cèl·lules mioepiteliales, situades entre les cèl·lules epitelials i la membrana basal, i habitualment són l'únic component del tumor. Les cèl·lules mioepiteliales poden presentar morfologia fusiforme, epitelioide, plasmocitoide o vacuolada (en anell de segell). La densitat cel·lular varia i en els tumors menys cel·lulars presenten freqüentment material estromal d'aspecte mucoide o mixoide. Les cèl·lules mioepiteliales neoplàstiques són capaces de produir quantitats importants de material làmina basal en alguns tumors.

El diagnòstic diferencial varia segons la morfologia cel·lular. Si les cèl·lules són plasmocitoides es planteja amb plasmocitoma, adenoma oncocític, carcinoma metastàtic (lobel·lar de mama) i melanoma. Si la morfologia cel·lular es fusiforme el diagnòstic diferenci-

al es planteja amb neoplàsies mesenquimals. El carcinoma mioepitelial de cèl·lula clara s'ha de distingir del carcinoma epimioepitelial i dels adenocarcinomes de cèl·lula clara.

Es necessari pel diagnòstic de lesió mioepitelial demostrar expressió de citoqueratines (AE1-AE3 sembla la més sensible) i algun marcador de cèl·lula mioepitelial com actina-múscul llis, S-100, CD10, calponina, GFAP o miosina-múscul llis.

Els carcinomes mioepitelials poden sorgir de novo però en la meitat dels casos es desenvolupen sobre un adenoma pleomorfe o sobre un mioepiteloma preexistent.

La cirurgia és sempre el tractament d'elecció i ha de ser àmplia (resecció total de la glàndula) per evitar recidives.

Poden infiltrar l'ós adjacent i es pot observar invasió vascular i perineural però les metàstasis regionals i a distància són rares en el moment del diagnòstic; encara que poden aparèixer en el decurs de la malaltia.

Donada la importància de la PAAF en el diagnòstic de les lesions de glàndula salivar i el posterior abordatge terapèutic és important identificar criteris citològics de malignitat en aquest tipus de lesions.

El carcinoma mioepitelial es diferencia del mioepiteloma per la atípa cel·lular, que inclou pleomorfisme, cromatina densa i nuclèol prominent, pel comptatge de mitosis i la necrosi o la combinació d'aquestes troballes. Segons l'última classificació de la OMS es requereix evidència de creixement destructiu, in-

filtratiu, per diferenciar el carcinoma mioepitelial del mioepitelioma. Així doncs no hi ha criteris citològics patognomònics que permetin realitzar el diagnòstic de carcinoma mioepitelial, però la presència de marcada atípa citològica, l'alt índex mitòtic i necrosi a la citologia hauria d'ésser indicatiu d'una cirurgia àmplia ja que aquestes troballes es troben freqüentment associades a malignitat.

Bibliografia

1. Adnan T et al. Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Glands. *The American Journal of Surgical Pathology* 24(6): 761-774, 2000.
2. Ren J et al. Primary myoepithelial carcinoma of palate. *World Journal of Surgical Oncology* 2011, 9:104.
3. Chhieng DC et al. Cytology of Myoepithelial Carcinoma of the Salivary Gland. *American Cancer Society*, 2002.
4. Farbod MD et al. Myoepithelial Cell-Rich Neoplasms. *American Cancer Society*, 2004.
5. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. (Eds.): *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. IARC Press: Lyon 2005
6. Ellis GL, Auclair PL, editors. *Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 9*. Silver Spring, MD: ARP Press; 2008.

Abundantes cuerpos de psammoma en una lesión única en cabeza de páncreas

Lola Naranjo Hans, Eva Castellà, Mariona Llatjós

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona

Presentación del caso

El caso corresponde a una paciente de 80 años de edad que es remitida a nuestro centro para estudio de imagen de la vía biliar a raíz de un cuadro sintomático de colangitis. Se realiza una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en la que se apreció una estenosis en el conducto colédoco intrapancreático que se informó como propio de una neoplasia de cabeza de páncreas. Tras la colocación de un stent biliar, se realizó una ecoendoscopia biliopancreática en la que se identificó una masa heterogénea en cabeza de páncreas de 38 x 34 mm con áreas de necrosis y signos de invasión vascular. Se realizó una PAAF obteniéndose abundante material que se remite para estudio.

Hallazgos citológicos

En la tinción rápida con Hematoxilina se observan abundantes grupos tridimensionales de células atípicas

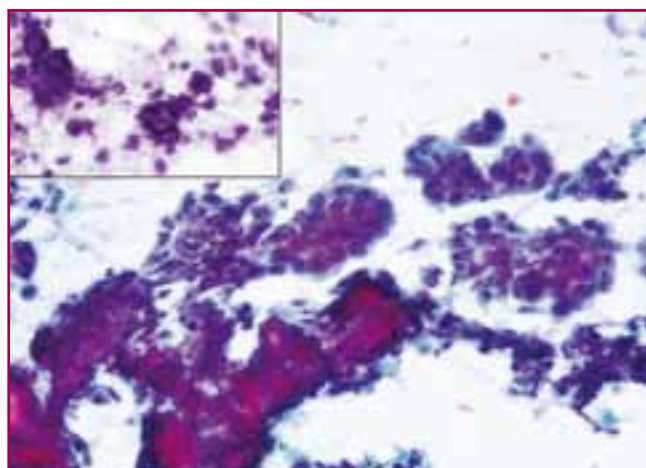


Figura 1. Material obtenido por PAAF de masa pancreática teñido con Papanicolau en el que se observan grupos celulares con rasgos atípicos. La imagen de menor tamaño corresponde a una tinción rápida inicial con Hematoxilina en la que ya se observaban abundantes cuerpos de psammoma.

picas cuboidales y cilíndricas con alteración de la relación núcleo-citoplasma y pleomorfismo nuclear así como ocasionales vacuolas citoplasmáticas. En la tinción definitiva de Papanicolau se aprecian mejor las características nucleares observándose núcleos con cromatina fina y varios nucléolos muy prominentes. Además se observan muy numerosas formaciones concéntricas eosinófilas que corresponden a cuerpos de psammoma. Todos estos hallazgos citológicos son muy sugestivos de una metástasis de adenocarcinoma seroso papilar de ovario, por lo que se contactó con el centro desde el cual se remitía a la paciente confirmando este diagnóstico.

Antecedentes patológicos

En el 2008, la paciente acude para estudio de un cuadro de obstrucción intestinal por el cual se le realiza una colonoscopia en la que se observa una lesión en sigma que protruye hacia la luz disminuyendo su calibre. Se trata de una lesión de aspecto infiltrante con una superficie mucosa ulcerada y sangrante de la cual se toma muestra para estudio histológico y para estudio citológico. En la biopsia no se identifican células sospechosas de malignidad, solamente tejido necro-inflamatorio. Sin embargo, en la muestra obtenida para citología se identifican varios grupos tridimensionales de células atípicas sin rasgos de especificidad por lo que se diagnostica de carcinoma indiferenciado. Tras este diagnóstico citológico se realiza un estudio de imagen en la paciente en el que se identifican dos tumoraciones de pequeño tamaño en ambos ovarios así como lesiones sugestivas de implantes tumorales en la superficie serosa uterina, tubárica y peritoneal. Tras un tratamiento quimio y radioterápico neoadyuvante, se realiza una histerectomía con doble anexectomía en cuyo estudio histológico se identifica un adenocarcinoma seroso papilar de alto grado en ambos ovarios con afectación de la serosa tubárica.

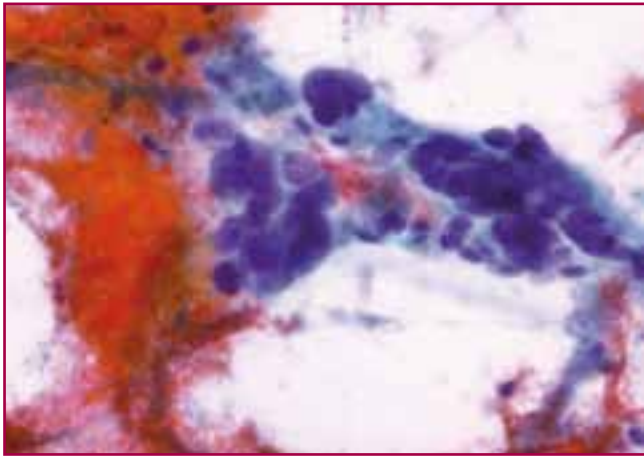


Figura 2. Material citológico obtenido mediante exfoliación de la lesión inicial en colon (Papanicolau).

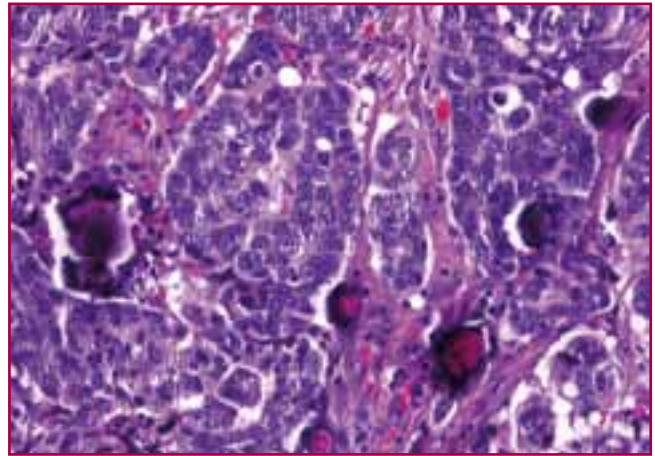


Figura 3. Corte histológico de un nódulo ovárico (Hematoxilina/eosina).

ca. En algunas áreas la neoplasia muestra menor diferenciación con ausencia de estructuras claramente papilares con ejes fibrovasculares y de cuerpos de psammoma. No obstante, la mayoría de la neoplasia muestra características histológicas típicas que incluyen muy abundantes cuerpos de psammoma. La paciente permanece casi dos años libre de enfermedad neoplásica hasta el inicio de un cuadro de obstrucción de la vía biliar con ictericia, coluria y acolia motivo por el cual es derivada a nuestro centro.

Discusión

El adenocarcinoma seroso papilar de ovario es bilateral en menos del 20% de los casos. Se disemina en primer lugar por contigüidad mediante la exfoliación directa o “siembra” de células en la cavidad peritoneal. Estas células se implantan en el peritoneo, diafragma y superficie de otros órganos abdominales. En cuanto a la diseminación vía linfática, las células tumorales tienden a seguir la vía de circulación del líquido peritoneal; así las metástasis linfáticas ocurren en los ganglios linfáticos pélvicos (ilíacos, obturadores e hipogástrico) a través de los linfáticos del ligamento ancho, y en los ganglios linfáticos paraaórticos a través de los linfáticos del ligamento infundibulopélvico. También se diseminan vía hematogena siendo relativamente frecuente la aparición de metástasis de carcinoma seroso papilar de ovario en estómago, encéfalo, hueso, pulmón, mama y bazo; es poco frecuente la afectación metastásica del páncreas. Asimismo, la presencia de metástasis en páncreas es poco frecuente y suele ocurrir en pacientes con neoplasias diseminadas y metástasis múltiples en otros órganos. Por ello, la presencia de una lesión única pancreática con ca-

racterísticas citológicas sugestivas de adenocarcinoma seroso papilar y con cuerpos de psammoma obliga en primer lugar a descartar una metástasis de origen ovárico, siendo imprescindible una correlación clínico-patológica. En aquellos casos en que sea necesario realizar un diagnóstico diferencial entre un adenocarcinoma ductal de páncreas y una metástasis de carcinoma de origen ovárico la inmunohistoquímica (sobre todo para WT-1) es de gran ayuda.

Bibliografía

1. Han L, Pansare V, Al-Abadi M, Husain M and Feng J. Combination of MUC5ac and WT-1 immunohistochemistry is useful in distinguishing pancreatic ductal carcinoma from ovarian serous carcinoma in effusion cytology. *Diagn Cytopathol.* 2010;38(5):333-336.
2. Konstantinidis IT, Dursum A, Zheng H, Wargo JA, Thayer SP, Fernández-del Castillo C, Warshaw AL and Ferrone CR. Metastatic tumors in the pancreas in the modern era. *J Am Coll Surg.* 2010;211(6):749-753.
3. Dvrotsky PM, Richard KA, Angel C, Rabinowitz L, Stoler M, Beecham JB and Bonfiglio TA. Distribution of disease at autopsy in 100 women with ovarian cancer. *Hum Pathol.* 1988; 19(1):57-63.
4. Showalter SL, Hager E and Yeo CJ. Metastatic disease to the pancreas and spleen. *Semin Oncol.* 2008; 35(2):160-171.
5. Mourra N, Arrive L, Balladur P, Flejou JF, Tiret E and Paye F. Isolated metastatic tumors to the pancreas: Hôpital St-Antoine experience. *Pancreas.* 2010;39(5):577-580.

Mesotelioma maligne pleural tipus limfohistiocitoide: troballes citològiques en un cas

Castellà M.¹, Tresserra F.^{1,2}, Fabra G.¹, Martínez M.A.², Domínguez M.A.¹, Fernández-Cid C.¹, Amalrich M.D.¹, Ramos C.¹, C. Buges³

Laboratori de Citologia. Departament D'Obstetrícia, Ginecologia i Medicina de la Reproducció¹ i Servei d'Anatomia Patològica². USP-Institut Universitari Dexeus. Barcelona
Institut Català d'Oncologia. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Barcelona³

Resum

El mesotelioma maligne limfohistiocitoide és una varietat poc freqüent de mesotelioma sarcomatoide que representa entre un 0.5-3% dels mesoteliomes malignes. És un tumor caracteritzat per una proliferació de cèl·lules de morfologia histiocitoide amb un component inflamatori. El diagnòstic citològic és difícil. Es presenta un cas d'una dona de 67 anys amb un mesotelioma limfohistiocitoide de la pleura. Es discuteixen els seus aspectes citològics, histològics i immuno-histoquímics.

Introducció

El mesotelioma maligne difús té un origen en les cèl·lules mesotelials que revesteixen les superfícies de les membranes seroses. Aquestes cèl·lules tenen, també, la capacitat de diferenciar-se en cèl·lules sarcomatoses, el que fa que els mesoteliomes puguin ser epitelials, sarcamotoides o bifàsics¹. Cada una d'aquestes variants pot subdividir-se en altres, així els sarcamotoides poden ser convencionals, amb àrees desmoplàstiques, desmoplàstics, osteo i/o condrosarcomatosos i limfohistiocitoïdes².

La varietat de mesotelioma maligne limfohistiocitoide (MMLH) és poc freqüent i suposa entre el 0.5 i el 3.3% dels mesoteliomes malignes i el 3% del mesoteliomes sarcomatoïdes²⁻⁶. Els casos descrits són aïllats, tot i que, hi ha una sèrie de 22 casos⁵. En tots aquests casos es descriuen les característiques histològiques, immuno-histoquímiques i ultraestructurals de la lesió però no trobem esment sobre les troballes citològiques.

Descrivim les característiques citològiques, histològiques i immuno-histoquímiques d'un cas de MMLH afectant a la pleura.

Cas clínic

Dona de 67 anys que visita urgències per dispnea progressiva de tres mesos d'evolució, amb dolor toràcic en el costat esquerre que augmenta amb la inspiració profunda i amb intolerància al decúbit lateral esquerre. Presentava una sensació de plenitud gàstrica i un quadre tòxic amb pèrdua de 7 kg. de pes.

Com a antecedents destacaven la hipertensió arterial, la diabetis mellitus tipus II i que la pacient havia treballat en una fàbrica de filatures amb fibres d'amiant des dels 13 anys fins als 20.

La TC toraco-abdominal va evidenciar un important vessament pleural esquerre, observant-se en la superfície de la pleura parietal esquerra, la presència de petits nòduls de 15 mm que destacaven amb la injecció de contrast. En la pleura diafragmàtica esquerra hi havia una lesió d'11mm (Fig. 1). No s'observaven adenopaties.

Es va practicar una toracocentesis amb sortida de líquid serofibrinós que en l'estudi citològic mostrava unes extensions hemàtiques amb cèl·lules mesotelials aïllades o formant grups densos, algunes amb nuclis augmentats de mida, cromatina granular i nuclèol prominent. Destacava la presència d'abundants limfòcits i algunes cèl·lules plasmàtiques. El diagnòstic va ser de compatible amb mesoteli reactiu però assenyalant que la presència de cèl·lules de morfologia histiocitoide havien de fer descartar un procés maligne (Figs. 2,3).

Es va procedir a realitzar una videotorascòpia, observant una imatge compatible amb una carcinomatosis pleural, a la vegada es van obtenir biòpsies d'alguns dels nòduls. Les seccions histològiques van mostrar una tumoració constituïda per una proliferació difusa de cèl·lules amb nucli augmentat de mida i lleugerament irregular, identificant-se alguna figura de mitosi atípica. El citoplasma era ampli i lleugerament eosinòfil d'aspecte histiocitoïde (Fig. 4). Entre les cèl·lules tumorals existia un infiltrat constituït per limfòcits madurs, algunes cèl·lules plasmàtiques a la vegada que també hi havia necrosi focal.

Les cèl·lules tumorals expressaven positivitats immunohistoquímiques per: Citoqueratines 5/6, 7, Vimentina, calretinina, EMA, CD30 focal, p53 (superior al 10% de cèl·lules), Ki-67 superior al 10%. Eren negatives per Citoqueratina 20, S-100 i CD68. La cel·lularitat inflammatòria acompanyant mostrava positivitats per LCA, CD3 i CD20 (Fig. 5).

El diagnòstic va ser de Mesotelioma Maligne Limfohistiocitoïde. La pacient va ser remesa al servei d'oncologia on es va tractar amb quimioteràpia i està viva amb progressió de la malaltia després d'un any.

Discussió

El mesotelioma maligne s'origina en les superfícies seroses, sobretot pleural, peritoneal i pericàrdica. L'edat de presentació és entre els 50 i 70 anys, i en el 75% dels casos són homes¹. Wagner i Col. Van descriure en el 1960 el primer estudi epidemiològic que relacionava al mesotelioma amb l'exposició a l'asbest. Estudis experimentals suggereixen que aquesta relació és deguda, més a l'estructura de les fibres que a la composició química d'aquest. L'aparició de la neoplàsia pot mostrar un període de latència d'entre 20 i 50 anys després de l'exposició¹.

El MMLH és un variant poc freqüent de mesotelioma sarcomatoïde descrita en el 1988 per Henderson i col.⁶. La seva incidència varia entre un 0.5 i 3.3% dels mesoteliomes malignes i el 3% dels mesoteliomes sarcomatoïdes²⁻⁶. Les dades clíniques dels casos publicats es detallen a la taula 1. Es caracteritza per la proliferació difusa de cèl·lules grans d'aspecte histiocitoïde de morfologia rodona o oval, citoplasma eosinòfil i nucli amb cromatina granular, ocasional nuclèol prominent i un índex mitòtic lleu o moderat. Aquestes cèl·lules s'acompanyen d'un infiltrat inflamatori constituït per limfòcits madurs, cèl·lules plasmàtiques i en ocasions eosinòfils, arribant a formar fol·licles limfoides^{1,3-6}, tot i que també s'han descrit



Figura 1. TC toràcica amb vessament pleural esquerre i nòduls en la superfície de la pleura parietal esquerra.

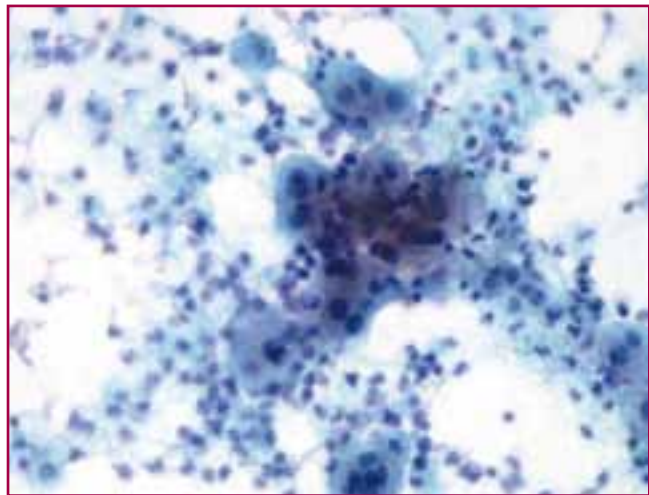


Figura 2. Cèl·lules mesotelials disposades en grups densos, algunes amb nuclis augmentats i amb cromatina granular. S'observen també abundants limfòcits i algunes cèl·lules plasmàtiques.

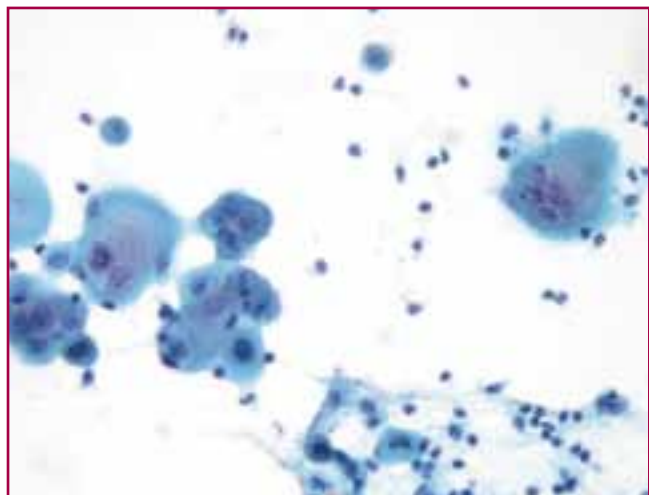


Figura 3. Cèl·lules mono o multinucleades amb abundant citoplasma que en ocasions desplaça el nucli a la perifèria.

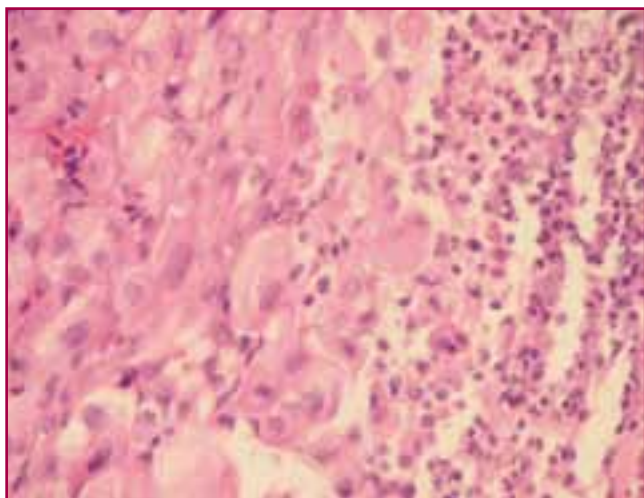


Figura 4. Cèl·lules d'aspecte histiocitoide amb citoplasma ampli i lleugerament eosinòfil. Nucli gran i amb nuclèol prominent. S'identifica entre les cèl·lules tumorals un infiltrat constituït per limfòcits madurs i algunes cèl·lules plasmàtiques.

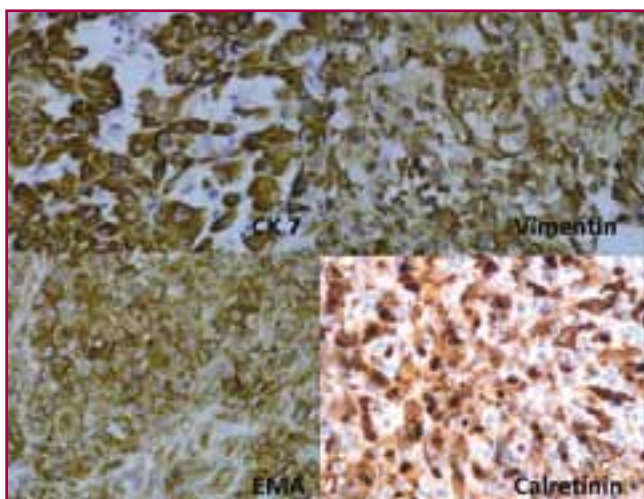


Figura 5. Positivitat immunohistoquímica de les cèl·lules tumorals per a la citoqueratina 7, vimentina i EMA i negativitat per a la citoqueratina 20.

casos en els que no existeix aquest infiltrat inflamatori⁷. L'infiltrat inflamatori acostuma a ser comú en la perifèria en els mesoteliomes malignes no entre mig de les cèl·lules tumorals⁶. El patró de mesotelioma epiteliòide clàssic pràcticament no es veu en el MMLH, però sí que, ocasionalment, poden observar-se àrees de patró sarcomatoide⁴. No hem trobat cap descripció de les característiques citològiques de les extensions del líquid pleural d'aquesta variant de mesotelioma. En els casos de MMLH descrits no es fa referència a les característiques del líquid pleural. En qualsevol cas el diagnòstic diferencial citològic ha de fer-se principalment amb el mesoteli reactiu en el què les cèl·lules es disposen formant agregats en monocapa i amb un fons inflamatori, a diferència del mesotelioma en el què les cèl·lules es disposen formant boles o mòruls amb cèl·lules gegants atípiques i imatges de canibalisme⁸. En el nostre cas el fons inflamatori va poder condicionar el diagnòstic de mesoteli reactiu.

El MMLH s'ha associat també a l'exposició a l'asbest^{2,5-7} tal i com va passar en el cas que presentem, en el que existia un període de latència de més de 40 anys entre l'exposició i el diagnòstic de mesotelioma. El diagnòstic diferencial a nivell histològic ha de fer-se amb el limfoma anaplàstic de cèl·lules grans, el timoma, el carcinoma sarcomatoide, l'histiocitoma fibrós maligne i amb processos limfoproliferatius i mesotelials reactius³⁻⁷. Per tot això poden ser útils les tècniques d'immunohistoquímica demostrant la presència de citoqueratines, vimentina, positivitat ocasional pel CD68 i calretinina, i negativitat pel CD3, CD5, CD20 i CD45²⁻⁷. El pronòstic del MMLH és dolent, similar al del mesotelioma sarcomatoide^{2,4-6}, que és pitjor que el del mesotelioma epiteliòide tot i que en alguna sèrie el pronòstic s'equipara al d'aquest últim⁶.

Taula 1. Anàlisi comparativa dels casos de mesotelioma maligne linfocitoide publicats.

	Henderson 1988	Khalidi 2000	Yao 2004	Galateau 2007	Combinat
Incidència	0.8% (3/394)	0.5% (3/612)	3.3% (4/120)	0.9% (22/2291)	0.9% (32/3417)
Sexe (H/D)	3:0	2:1	3:1	14:8	22:10
Edat (anys)	61.7 (54-73)	67 (60-74)	48.5 (31-69)	69.5 (20-82)	65.9 (20-82)
Afectació pleural	3/3	3/3	4/4	22/22	32/32
Exposició a l'asbestos	3/3	0/3	0/4	14/22	17/32
Supervivència (mesos)	3 morts 5.7 (4-8)	3 vius 2.3 (3-72)	3/4 morts 8.7 (2-20)	16/22 morts 8 (3-40)	22/32 morts 7.3 (2-72)

En conclusió el MMLH és una varietat poc freqüent de mesotelioma maligne difícil de diagnosticar citològicament. L'aspecte histiocitoide de les cèl·lules tu-

morals, l'infiltrat inflamatori i el perfil immunohistoquímic són determinants pel diagnòstic histològic d'aquesta variant.

Bibliografia

1. Battifora H, Elliott McCaughey WT. Atlas of tumor pathology. Tumors of the serosal Membranes. AFIO: Washington DC, 1995.
2. Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, Burchette JL, Sporn TA, Vollmer RT, Roggli VL. Sarcomatoid mesothelioma: a clinical-pathologic correlation of 326 cases. *Mod Pathol*. 2010;23:470-479.
3. Khalidi HS, Medeiros LJ, Battifora H. Lymphohistiocytoid mesothelioma. An often misdiagnosed variant of sarcomatoid malignant mesothelioma. *Am J Clin Pathol*. 2000;113:649-654.
4. Yao DX, Shia J, Erlandson RA, Klimstra DS. Lymphohistiocytoid mesothelioma: a clinical, immunohistochemical and ultrastructural study of four cases and literature review. *Ultrastruct Pathol*. 2004;28:213-228.
5. Galateau-Sallé F, Attanoos R, Gibbs AR, et al. Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: a series of 22 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:711-6.
6. Henderson DW, Attwood HD, Constance TJ, Shilkin KB, Steele RH. Lymphohistiocytoid mesothelioma: a rare lymphomatoid variant of predominantly sarcomatoid mesothelioma. *Ultrastruct Pathol*. 1988;12:367-384.
7. Kawahara K, Nagano T, Matsui K, Kawai T, Iwasaki T. Pleural sarcomatoid malignant mesothelioma consisting of histiocytoid cells. *Pathol Int* 2007;57:229-231.
8. Cakir E, Demirag F, Aydin M, Unsal E. Cytopathologic differential diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma and reactive mesothelial cells: A logistic regression analysis. *Diagn Cytopathol*. 2009;37:4-10.

Citodiagnóstico del carcinoma medular de tiroides. A propósito de un caso

I. Laboa, T. Muntal, M.A. Carrasco, N. Pérez, S. Simonetti, A. Elguezabal
Servicio de Anatomía Patológica
Capio Hospital General de Catalunya. Sant Cugat del Vallès. Barcelona

Historia clínica

Mujer de 36 años con nódulo tiroidal derecho de unos 3cms, doloroso a la palpación y adenopatía en cadena yugular superior (subdigástrica derecha) de aproximadamente 1cm de diámetro. Se realiza PAAF de la adenopatía.

Descripción microscópica

Las extensiones citológicas mostraban abundante celularidad dispuesta de forma aislada o en pequeños grupos poco cohesivos. Algunas de las células mostraban aspecto plasmocitoide con núcleos excéntricos, de contorno irregular y cromatina granular. Se observaban ocasionales vacuolas intranucleares. El citoplasma era escaso, de aspecto granular y de márgenes mal delimitados. Fondo con algunos linfocitos.

En el estudio inmunohistoquímico las células neoplásicas presentaban intensa positividad para CD56, Calcitonina, TTF1 y CKAE1/AE3.

Diagnóstico citológico

Positivo para células malignas, compatible con metástasis de carcinoma medular de tiroides.

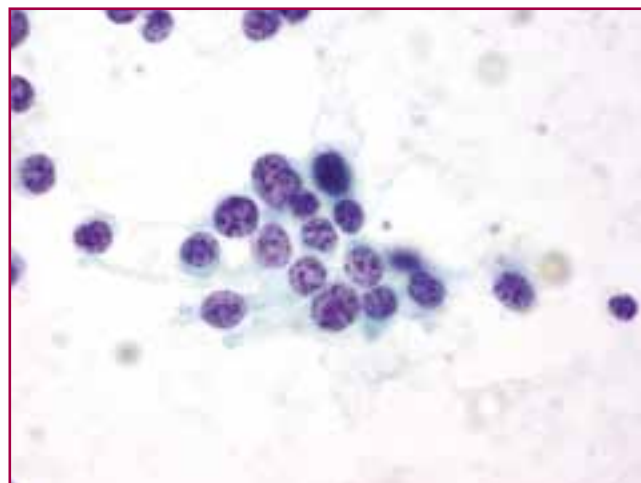
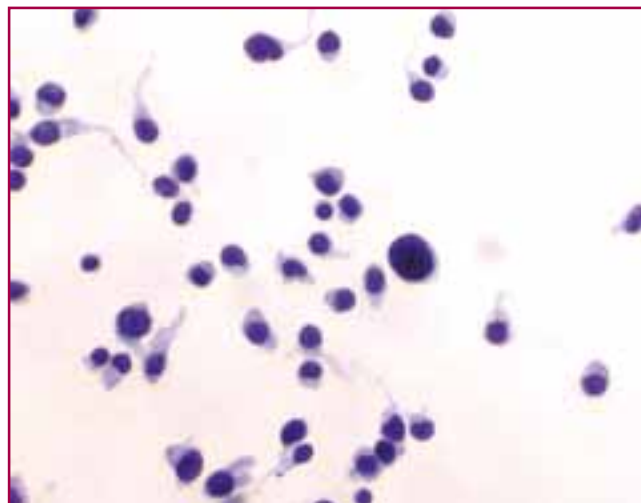
Hallazgos histológicos

Se recibe pieza de tiroidectomía con vaciamiento ganglionar central y vaciamiento lateral derecho (triángulo posterior, cadena yugular tercio superior y cadena yugular tercios medio e inferior). Microscópicamente se observaban grupos y trabéculas celulares ricas vascularizadas, inmersas en estroma eosinófilo e hialino. Las células, relativamente monótonas, se caracterizaban por núcleo redondeado, cromatina granular y citoplasma amplio y claro. Se confirmó el diagnóstico citológico siendo el diagnóstico histológico

co definitivo carcinoma medular de tiroides con metástasis ganglionares.

Discusión

El carcinoma medular de tiroides es un tumor neuroendocrino que se origina en las células parafolicula-



res o células C. Representan hasta un 10% de todos los cánceres tiroideos. El tumor característicamente secreta calcitonina, causando niveles elevados en suero, lo cual puede utilizarse como marcador del Carcinoma Medular. El carcinoma medular puede presentarse de forma esporádica o familiar. La forma esporádica representa un 80% de los casos y suele presentarse como un nódulo solitario y unilateral afectando a mujeres de edad media. La forma familiar (20%) se observa en una población más joven, entre la segunda y tercera década, pudiendo ser multifocal y afectar a ambos lóbulos del tiroides. Pueden variar de tamaño pudiendo llegar a reemplazar la totalidad del tiroides. Normalmente, son circunscritos pero no encapsulados. Pueden dar metástasis en fase temprana a ganglios linfáticos regionales, centrales, laterocervicales y mediastínicos. También vía hematogena a hígado, pulmón y hueso. Las metástasis pueden ser ocultas y se sospechan por persistir la hipercalcemia tras la tiroidectomía y linfadenectomía. El factor pronóstico más importante es el estadio en el momento del diagnóstico. La supervivencia media a los cinco años es de un 60-70%. El carcinoma medular familiar o hereditario está relacionado con el síndrome de la neoplasia múltiple (MEN 2A- MEN 2B) con una mutación autosómica dominante del protooncogen RET vinculada a la regulación del crecimiento y diferenciación celular.

Los extendidos se caracterizan por celularidad aislada, en grupos poco cohesivos o fragmentos sincitiales, células de configuración poligonal o triangular, citoplasmas con gránulos azurofílicos correspondientes a calcitonina y núcleos siempre excéntricos con cromatina gruesa y granular. Puede observarse amiloide extracelular. La combinación de todos estos hallazgos en algunas de las series descritas dan lugar a un diagnóstico citológico certero en un 90% de los casos. Distinguimos diferentes subtipos de carcinoma medular basándonos en el tipo celular y la arquitectura; variante oncocítica, de célula alargada, papilar, mixta con carcinoma folicular, de célula clara y célula pequeña.

El 95% de los carcinomas medulares son positivos para calcitonina y CEA. Los marcadores neuroendocrinos (cromogranina A, sinaptofisina y CD 56) siempre

son positivos. El TTF-1 es típicamente positivo pero de menor intensidad que en las células foliculares. Otros marcadores que habitualmente son positivos son las pancitoqueratinas y la CK7.

Los hallazgos citológicos e inmunohistoquímicos del carcinoma medular típico son muy característicos por lo que no existe una dificultad diagnóstica importante. Pero, debido a los distintos subtipos debemos considerar el carcinoma de células de Hürthle, el carcinoma papilar, las neoplasias foliculares y el carcinoma anaplásico en el diagnóstico diferencial.

Bibliografía

1. Kleo papaparaskeva, Holger Ángel and Manfred Droese. Cytologic diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Diagnostic Cytopathology. 1999.
2. Juan Rosai, Maria Luisa Carcangiu, Ronald A. DeLellis. Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the Thyroid Gland. Armed Forces Institute of Pathology. 1990.
3. Richard M. DeMay. The art & science of Cytopathology. American Society of Clinical Pathologists. 1996.
4. Punam Bhanot, Jack Yang, Vicki J. Schnading and Roberto Logroño. Role of FNA cytology and Immunohistochemistry in the Diagnosis and Management of Medullary Carcinoma: Report of six cases and Review of the Literature. Diagnostic cytopathology. 2006.
5. Dilip K. Das, Mrinmay K. Mallik, Sara S. George, Zaffar A. Sheikh, Shahed K. Pathan, Bahiyah E. Haji, Suad A. Al-Quaddomi, Kahvic Mirza, M. Traq Ajrawi, Thasneem Amir, Pranab Dey and Issam M. Francis. Secretory Activity in Medullary Thyroid Carcinoma: A Cytomorphological and Immunocytochemical Study. Diagnostic cytopathology. 2007.
6. David J. Dabbs. Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications. Saunders 3ª edición 2009.

Fascitis nodular tipo facial por PAAF

L. Boutayeb, J.F Garcia Fontgivell, L. Díaz Fernández, A. Raventós Estellé, S. Martínez González

Servicio de Anatomía Patológica

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona

Caso clínico

Paciente mujer de 11 años que presenta lesión nodular, no dolorosa, móvil, subcutánea de 1 cm de diámetro máximo en región parótido-maseterina izquierda y de 2 años de evolución.

Se realiza PAAF de la lesión obteniendo extensiones citológicas con moderada celularidad dispuesta tanto en grupos pequeños como aisladamente en un fondo proteináceo con una población linfoide polimorfa constituida fundamentalmente por linfocitos de pequeño tamaño y de aspecto maduro (Fig. 1). Las células son fusiformes o poligonales con núcleos ovales o alargados, cromatina fina, nucléolo prominente y citoplasma denso de bordes bien definidos (Fig. 2)

Diagnóstico

Proliferación fusocelular de bajo grado citológico.

Se realiza una extirpación completa de lesión y se emite el diagnóstico definitivo de Fascitis Nodular (FN) de tipo facial.

Discusión

La fascitis nodular es una de las lesiones de curso benigno, más frecuente de partes blandas. Se presenta como masa o nódulo de crecimiento rápido de menos de un mes de evolución y puede aparecer en casi cualquier parte del cuerpo pero muestra clara predilección en extremidades y tronco. Su localización en cabeza es poco frecuente siendo más habitual encontrarla en niños y lactantes. Histológicamente es una proliferación mesenquimal benigna constituida por miofibroblastos inmaduros con poca variabilidad de tamaño y forma, dispuestos en fascículos cortos y separados por un estroma que varía de mixoide a colagenizado (Fig. 3). La FN sigue generando problemas de diagnóstico, sobre todo citológico, por ser una lesión que presenta cambios celulares y estromales según el estadio de evolución. El diagnóstico diferencial es amplio e incluye diversas lesiones tanto benignas como malignas como la fibromatosis, el fibrosarcoma bien diferenciado, el mixofibrosarcoma de bajo grado, el ganglioneuromatoma, el schwannoma y el leiomioma.

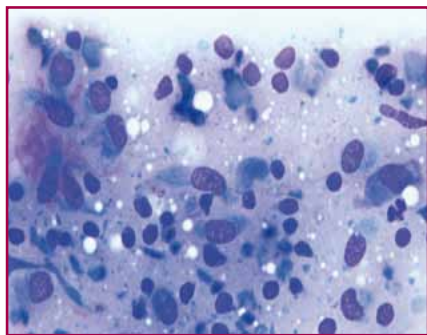


Figura 1.

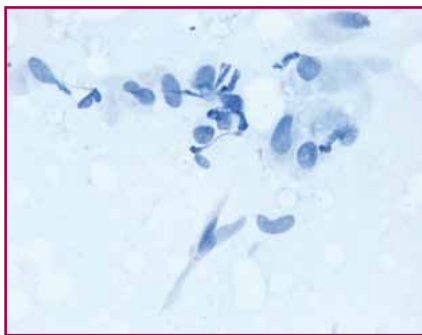


Figura 2.

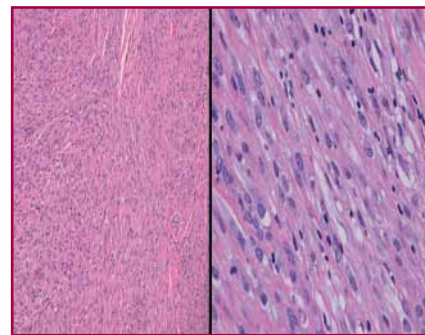


Figura 3.

Vessament pleural com a forma de presentació d'artritis reumatoide

Ramon Muns, Anna Buscà, Cristina Parra, MJ Fantova, O García, A Padrón, C Admella
Hospital de Mataró. Barcelona

Home de 38 anys, fumador, que en l'estudi d'una SAHS es troba un vessament pleural, sense cap altra simptomatologia. Es remet líquid pleural.

En el líquid es veien nombrosos macròfags de diverses característiques: uns arrodonits, de citoplasma espumós, altres elongats o d'aspecte epitelioides amb un o més nuclis i encara d'altres gegants multinucleats. Aquesta cel·lularitat estava sobre un fons granular, necròtic. Es veien també alguns leucòcits degenerats.

Amb aquesta imatge citològica es va fer el diagnòstic d'artritis (pleuritis) reumatoide.

Amb aquest resultat, el pacient va ingressar a reumatologia on va ser estudiat. L'analítica va confirmar el diagnòstic, (anticossos anti-citrulinats elevats) així com l'aparició, 2 mesos més tard, d'un nòdul al colze que va ser biopsiat i que corresponia a un nòdul reumatoide. Mesos més tard ha presentat dolor a les mans i artritis activa al canell.

Actualment en tractament amb prednisona i methotrexat subcutani.

L'artritis reumatoide (AR) és una malaltia crònica autoimmunitària, caracteritzada per canvis inflamatoris i degeneratius a teixits mesenquimals i especialment a la membrana sinovial. Histològicament es manifesta per la formació de nòduls granulomatosos compostos per un centre necròtic envoltat per cèl·lules epitelioides disposades en estacada.

Aquests nòduls poden ser subcutanis o afectar òrgans tals com pulmó, cor, pleura o pericardi.

Quan l'AR afecta pleura pot produir un vessament en el que podem veure macròfags elongats, d'aspecte fibroblàstic o epitelioides, de marges ben definits i sovint amb més d'un nucli. També veurem macròfags gegants multinucleats, més arrodonits, així com formes de transició.

En el fons de la preparació hi trobarem un material necròtic granular que en ocasions domina el quadre i que correspon a cèl·lules necròtiques. La qualitat granular diferencia aquest material de la fibrina, que és, com el seu nom indica, d'aparença més fibril·lar.

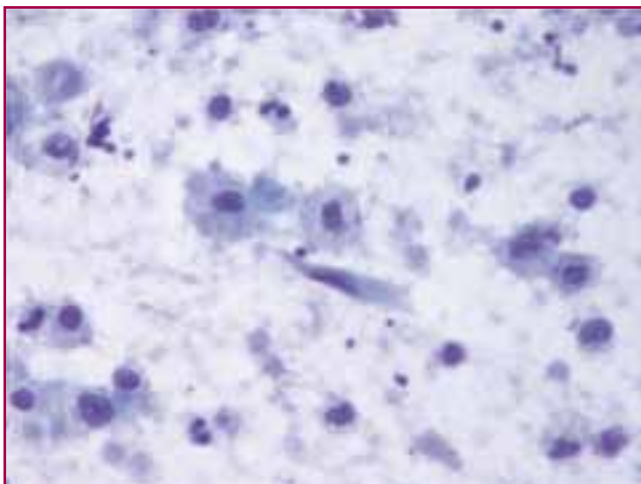


Figura 1. Macròfags, un d'ells d'aspecte epitelioides, fons necròtic, granular.



Figura 2. Alguns macròfags elongats, multinucleats. Fons granular.

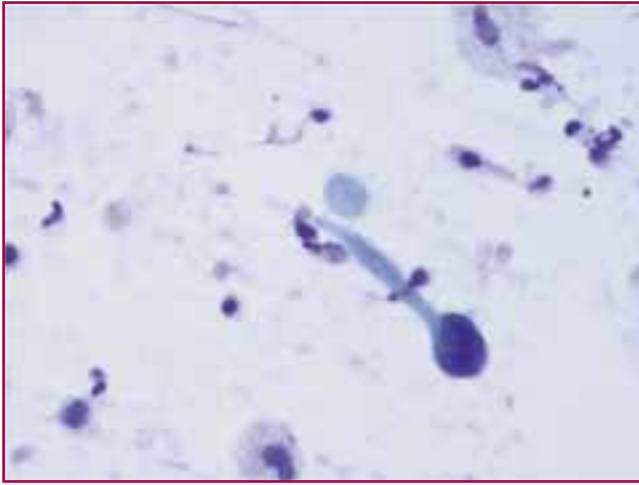


Figura 3. Macròfag multinucleat amb aparença de cap-gros.

Aquest quadre que hem descrit és patognomònic d'artritis reumatoide. Que el reconeguem evitarà al malalt proves innecessàries, sovint tractaments inadequats i en alguns casos una pitjor qualitat de vida doncs l'èxit en la resposta de l'AR està en funció de la precocitat en que s'ha començat el tractament.

Referència:

1. Naylor, B.: The pathognomonic cytologic picture of rheumathoid pleuritis. Acta Cytol 34, 4 pp 465-473, 1990.

Coexistència de HSIL i adenocarcinoma *in situ* de cèrvix

M. Sardà, J. Autonell

Consorci Hospitalari de Vic. Barcelona

Cas clínic

Dona de 67 anys sense antecedents d'interès, que en la citologia cv de rutina és diagnosticada de cèl·lules glandulars atípiques (AGC), recomanant-se colposcòpia i biòpsia. A l'examen colposcòpic l'exocèrvix era normal i tenia una ectòpia d'endocèrvix. La biòpsia i la citologia posterior mostraven simultàniament adenocarcinoma *in situ* (AIS) i lesió escamosa intraepitelial d'alt grau (HSIL).

Es va realitzar una histerectomia observant-se en el cèrvix a nivell de la unió escamo-columnar, un carcinoma escamos *in situ* CIN III i canvis de lesió pel virus del papil·loma humà (VPH), periorificial, i a l'endocèrvix un adenocarcinoma *in situ*.

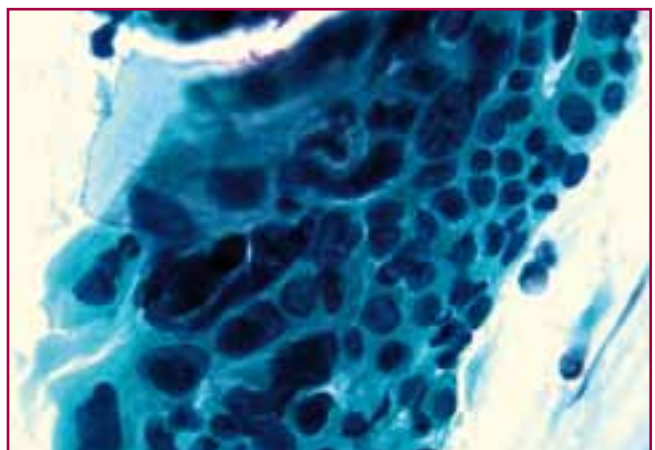
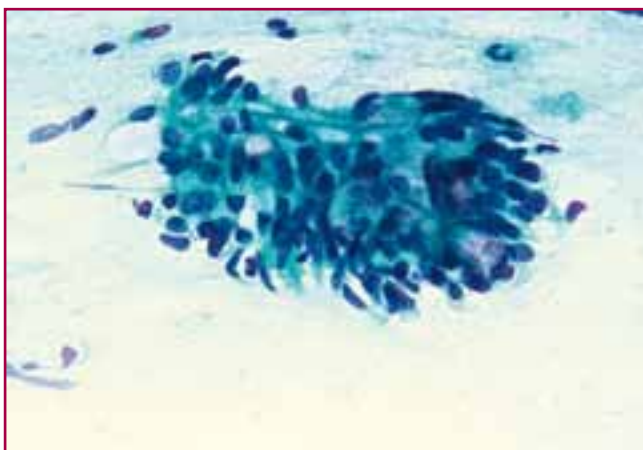
Discussió

El 90% dels carcinomes de cèrvix són carcinomes escamosos. Aquests carcinomes s'associen amb la infecció del VPH. Segons els articles revisats, aproximadament el 50% de totes les dones diagnosticades d'adenocarcinoma de cèrvix, coexisteixen amb una lesió escamosa intraepitelial (SIL, 71% amb CIN3,

16% amb CIN2 i 12% amb CIN1) i segons l'OMS al voltant del 40%.

En el seguiment de la pacient amb el diagnòstic de cèl·lules glandulars atípiques (AGC), és més comú trobar-hi una lesió escamosa que una lesió glandular. Aproximadament el 16% de les AGC són una lesió escamosa intraepitelial d'alt grau (HSIL). Quan la lesió d'HSIL envolta les cèl·lules glandulars, el diagnòstic diferencial d'aquesta lesió és difícil sinó impossible, ja que poden presentar característiques que es superposen. L'HSIL pot semblar un AIS i a l'inrevés, els HSIL sovint són d'aparença indiferenciada amb l'absència de totes les característiques escamoses: grups densos de cèl·lules hiper cromàtiques amb una relació N:C alta, el citoplasma sense diferenciació és pàl·lid i vacuolat amb una configuració elongada.

Quan observem sincitis amb un aplanament de les cèl·lules a la perifèria, un remolí al centre, pèrdua de la polaritat i no s'observa estratificació, hem de buscar minuciosament la configuració estructural, el detall cel·lular i cèl·lules aïllades displàsiques que suggereixen una lesió escamosa.



Els adenocarcinomes representen aproximadament el 10% de tots els tumors de cèrvix. L'AIS es considera el precursor de l'adenocarcinoma infiltrant amb un període aproximat de 5 anys de diferència entre ells.

La prevalença dels AIS s'ha incrementat en els últims anys, especialment en dones joves per sota dels 40 anys. Els seus factors de risc són similars als de la lesió escamosa intraepitelial. El 90% dels AIS s'associen a VPH 16 i 18, amb predomini del VPH 18. Això suggereix la possibilitat d'una etiologia comuna entre el carcinoma escamós i l'adenocarcinoma després de la infecció pel VPH, de les cèl·lules localitzades a la capa basal de l'epiteli de la zona de transformació.

Hem de contemplar la possibilitat de que coexisteixin lesions glandulars i escamoses, quan es consideri el diagnòstic d'AIS endocervical, però només podem realment donar el diagnòstic si les característiques citològiques de les dues lesions són identificades.

L'AIS és asimptomàtic i no presenta lesió colposcòpica pel seu diagnòstic, per tant la seva detecció és difícil. L'examen citològic és la principal prova diagnòstica d'aquestes lesions abans de tenir un adenocarcinoma infiltrant, i és l'any 2001, en la revisió del sistema Bethesda, quan l'AIS és classificat com una categoria diagnòstica. Els criteris citomorfològics permeten diferenciar els dos processos neoplàstics, l'acurada avaluació dels quals en possibilita, sovint però no sempre, una correcta interpretació.

Bibliografia

1. Solomon D, Nayar R. El Sistema Bethesda para informar la citología cervical: Definiciones, criterios y notas aclaratorias. Buenos Aires: Journal, 2006
2. Cibas ES et al. Cervical and vaginal cytology. In Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates. London: Saunders, 2003
3. Duggan M. Cytology and Histology of Glandular Lesions of the Cervix. 9th Annual Meeting, Hong Kong Society of Cytology, Hong Kong. December, 2008.
4. Hoda RS et al. Glandular cytopathology in liquid-based pap tests: An interactive review of diagnostic dilemmas and potential pitfalls. United States and Canadian Academy of Pathology. Short Course Syllabus 2011
5. Renshaw AA. et al. Detection of adenocarcinoma in situ of the cervix in papanicolaou tests: Comparison of diagnostic accuracy with other high-grade lesions. CAP laboratory improvement programs. Arch Pathol Lab Med. 2004; 128:153-157
6. Terada t. Coexistence of early microinvasive endometrioid adenocarcinoma and CIN3 in the uterine cervix in a 32 year old Japanese woman. Diagnostic pathology 2011, 6;51:1-9
7. Green J. et al. Risk factors for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix in women aged 20-44 years: the UK National case-control study of cervical cancer. British Journal of Cancer 2003, 89:2078-2086.
8. Choo YC. Coexistent squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecologic oncology 1984, 17: 168-174.
9. Bekkers RLM et al. Coexisting high-grade glandular and squamous cervical lesions and human papillomavirus infections. British Journal of Cancer 2003, 89:886-890.
10. Van Aspert-van Erp AJM. Severe cervical glandular cell lesions with coexisting squamous cell lesions. A reevaluation of cytologic (and histologic) specimens. Cancer (cancer cytopathol.) 2004;102:218-27.
11. Gama Zardo LM et al. Performance of the cytologic examination for the diagnosis of endocervical adenocarcinoma in situ. Cytologic-histologic correlation in 60 cases. Acta Cytol. 2009; 53:558-564.

Metàstasi pleural de carcinoma de mama

Ana Rubio, Guadalupe Giráldez, Tania Larios, Gerard Oliver

CSI Hospital General de l'Hospitalet- Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi. Barcelona

Cas clínic

Pacient de 52 anys d'edat, amb antecedents patològics d'annexectomia dreta al 2006 per tumoració benigna ovàrica. Actualment, presenta dolor costal esquerre d'una setmana d'evolució que s'accentua amb el moviment i amb la respiració. La pacient no refereix clínica infecciosa ni traumàtica prèvia. No síndrome tòxica.

A l'exploració física a Urgències no es palpen adenopaties laterocervicals, supraclaviculars ni axil·lars. A la **Rx** de tòrax es visualitza vessament pleural esquerre amb atelectasia associada.

La **TAC**: Important vessament pleural esquerre amb engruiximent nodular irregular de pleura mediastínic i diafragmàtica basal esquerra suggestiu de MESOTELIOMA MALIGNE.

Realitzen toracocentesi de líquid pleural esquerre.

Descripció microscòpica

Rebem 2 preparacions tenyides amb Papanicolau i una altra amb GIEMSA.

Les extensions presenten un fons hemàtic amb lleu component inflamatori mixte associat, escasses cèl-

lules mesotelials reactives aïllades i abundant cellularitat disposada en grups tridimensionals, esfèrics, de contorns ben definits i sembla que entre els grups existeix emmotllaments. Els nuclis de les cèl·lules són petits amb poca atípia nuclear i ocasional nuclèol.

Diagnòstic citològic

POSITIU PER A CÈL·LULES MALIGNES

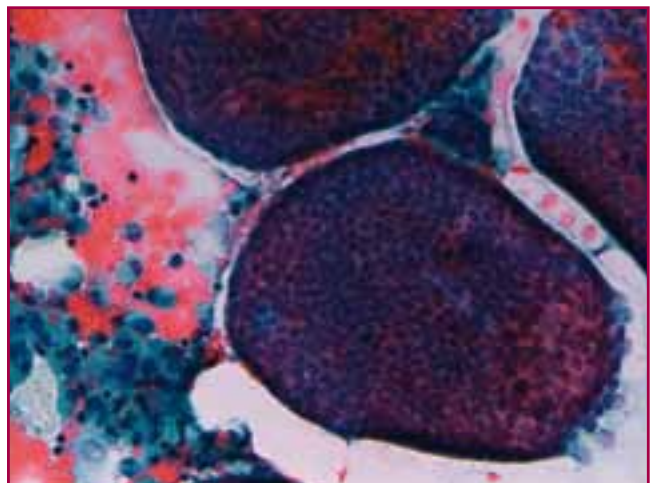
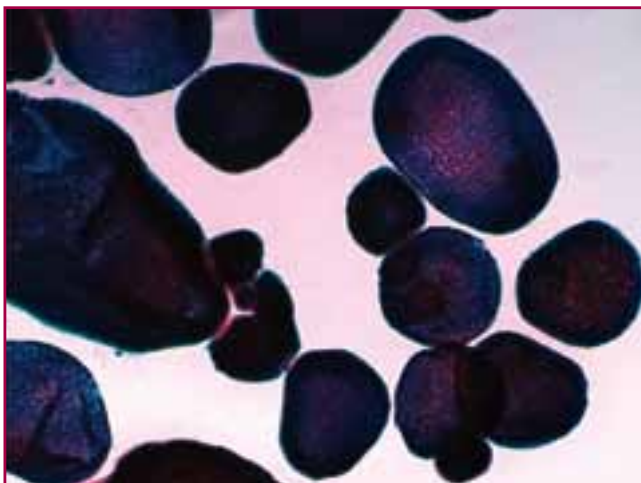
Comentari: Es recomana exèresi del nòdul pleural per tal de poder realitzar tècniques d'immunohistoquímica i fer un diagnòstic definitiu per poder descartar una lesió primària mesotelial (MESOTELIOMA MALIGNE) o una afectació mesotelial metastàtica (CARCINOMA DE MAMA)

Diagnòstic histològic

Biòpsia Pleural

Realitzen una biòpsia pleural en el qual rebem 2 cilindres d'aspecte hemàtic de 0,2 cm de longitud.

Diagnòstic: Material hemàtic i fribrinoleucocitari junt amb escassa representació



RODA DE CASOS

de teixit muscular. Absència de representació pleural o cel·lularitat maligna a la mostra.

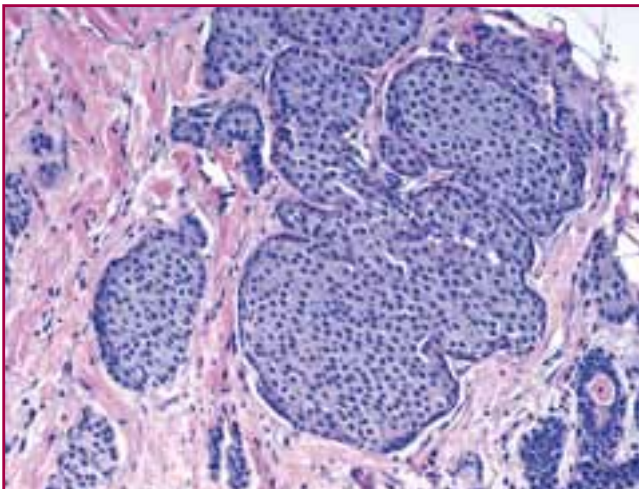
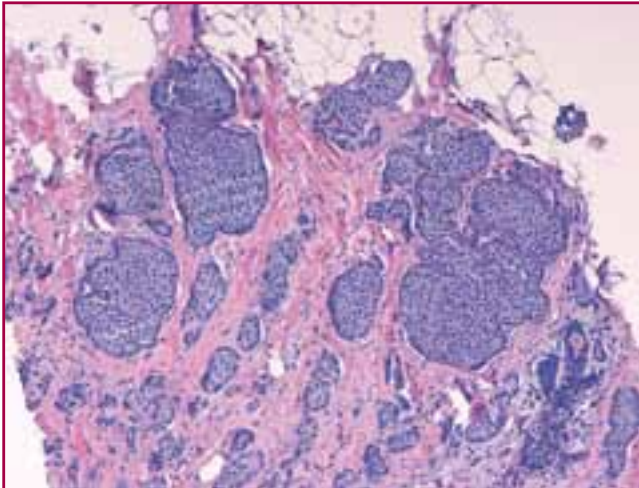
Biòpsia de mama

Es realitza estudi **PET-TC**, on apareix captació a ambdues mames i es procedeix a realitzar una mamografia i ecografia bilateral.

- **Mama Dreta:** Al QSE s'observa nòdul sòlid de contorns irregulars de 9 x8 mm. A la UQINF/QIE lesió sòlida de 12x 11 mm.
- **Mama Esquerre:** Presenta una asimetria focal de densitat a la UCS amb agrupació de microcalcificacions. A la UQS/QSE es visualitza una lesió sòlida irregular de 16x16x9 mm

Conclusió: BI RADS 5 Exploració sospitosa de malignitat amb probable bilateralitat i multicentralitat, el qual es procedeix a estudi histològic (BAG)

BAG: Rebem 3 cilindres de teixit de 1,5, 1,2, i 0,9 cm x 0,2cm de diàmetre. De mama esquerra UQS.



Dx: EXTENSSA INFILTRACIÓ PER CARCINOMA (pendent de tipificació morfològica amb immunohistoquímica).

IHQ:

- RE: 90 % ++
- RP: 95 % +++
- P 53: NEGATIVA
- Ki 67: 12-15 %
- CerB2: 2+
- E- Cadherina: POSITIU (imatge)

Diagnòstic definitiu:

CARCINOMA DUCTAL INFILTRANT (encara que el tumor en els 3 cilindres examinats té tendència a infiltrar formant petites files de cèl·lules tumorals).

Discussió

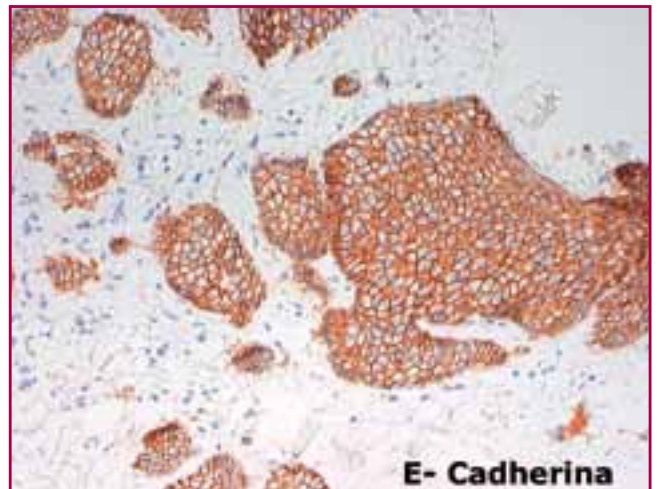
Un **75%** dels vessaments pleurals neoplàsics són secundaris a càncer metastàtic.

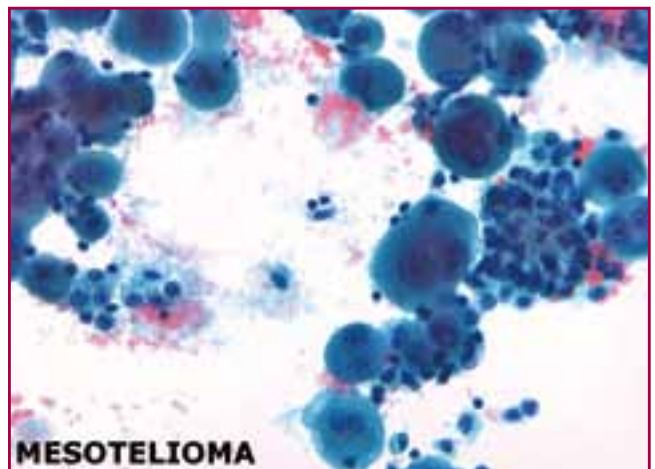
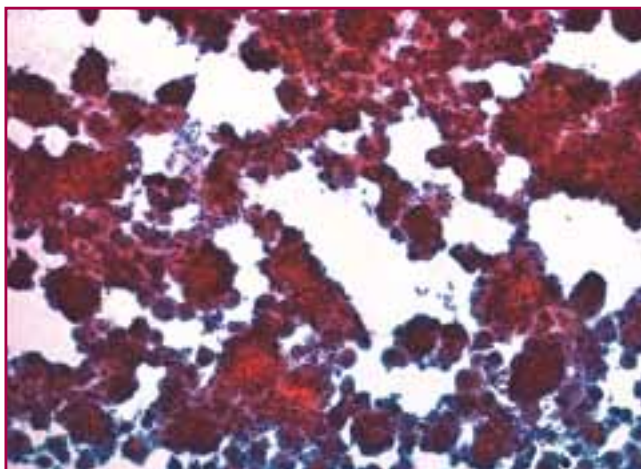
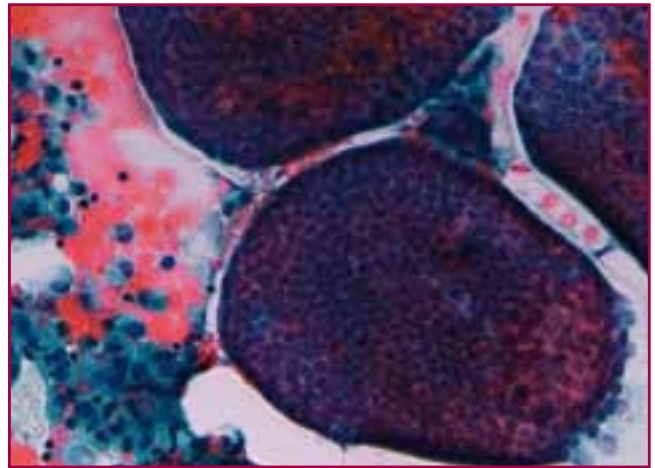
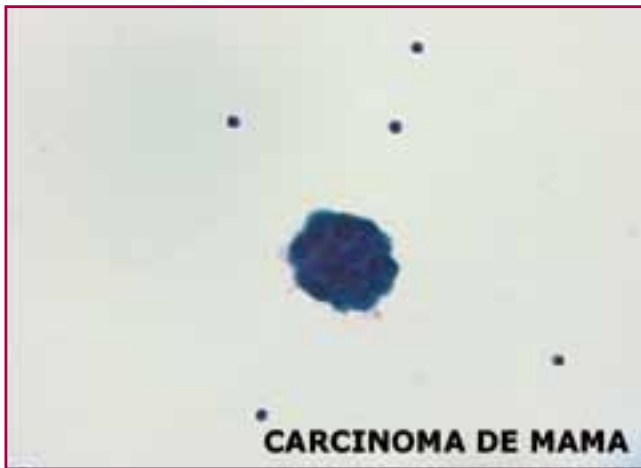
- Pulmonar
- Mamari
- Limfomes

S'estima que al voltant d'un **50%** dels pacients amb càncer bronquial i un **40 a 50%** de les pacients amb càncer de mama disseminat presenten un vessament pleural en el curs de la seva evolució.

També poden donar metàstasis pleurals altres tumors primaris com carcinomes ovàrics, sarcomes, melanomes, càncer cèrvico-uterins, càncers del tub digestiu, bufeta, etc.

Ocasionalment, el vessament pleural pot ser la primera manifestació de malaltia tumoral, com succeeix en un **5%** dels pacients amb càncer bronquial.





Cal tenir present que els criteris morfològics cel·lulars són molt importants per orientar l'origen tumoral. Tot i que en el nostre cas, la morfologia de les cèl·lules tumorals no es típica d'un carcinoma metastàtic de mama (bala de canó) ja que, els grups cel·lulars eren molt cohesius amb poca atípia nuclear i molt cel·lulars, apareixien grups esfèrics amb pseudo-amotllament que en un principi ens era difícil diferenciar-lo d'un MESOTELIOMA.

Cal tenir present, que hi pot haver invasió tumoral pleural sense que hi hagi vessament i, d'altra, que la presència de vessament pleural en un pacient amb una neoplàsia pulmonar o d'un altre òrgan no és sinònim de carcinomatosi pleural.

En un 5% els vessaments coexistents amb un tumor, aquest pot ser degut a bloqueig limfàtic o a la coexistència d'una altra malaltia pleural benigna. Per les implicacions pronòstiques i terapèutiques, aquestes possibilitats han de ser considerades encara que siguin escasses.

Bibliografia

1. J. Rodríguez Costa, D. De Agustín: Cuadernos de Citopatología (líquidos Orgánicos). 2003
2. Grace T. Mckee, Winifred Gray. Diagnostic Cytopathology.2003 (second edition)
3. Atkinson & Silverman. Atlas of difficult Diagnoses in Cytopathology. 1998

PAAF de microcarcinoma medul·lar de tiroide

M.T. Salvadó Usach, R. Bosch Príncep, T. Álvaro Naranjo, J.M. Jaén Martínez,
M.M. Barberà Marro, B. Tomàs Arasa, Ll.E. Pons Ferré

Servei de Patologia

Hospital de Tortosa Verge de la Cinta. Tortosa. Tarragona

Resum d'història clínica

Dona de 65 anys amb antecedent de tiroïditis limfocitària al LTD, ara presenta nòdul ben delimitat de 9 x 6 mm a la porció central del LTE, amb calcificacions grolleres en el seu interior, que es punxiona.

Descripció microscòpica

Estesos citològics amb fons molt hemàtic, sense col·loide i amb abundant cel·lularitat constituïda per abundants cèl·lules epitelials, soles o en agrupacions o plaques irregulars i tridimensionals (Fig. 1), de vegades amb gran polimorfisme i hiperchromatisme nuclear (Fig. 2). S'observen també bastants cèl·lules aberrants, amb nuclis gegants, molt hiperchromàtics i amb citoplasma escàs i/o microvacuolat (Fig. 3). Ocasionals limfòcits. Al bloc cel·lular es veuen les mateixes cèl·lules que en les extensions però hi ha més limfòcits i, a més a més, microcalcificacions (Fig. 4), de les que ja informava l'ecografista.

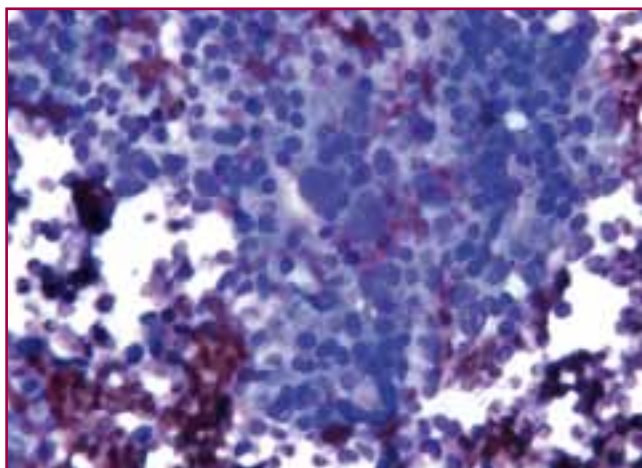


Figura 1. Plaques de cèl·lules amb disposició irregular i tridimensional. Giemsa.

Fent el diagnòstic diferencial entre els diferents tipus de patologia, metàstasis incloses, que pot presentar el tiroide varem pensar amb el carcinoma medul·lar, es va fer immunohistoquímica que va ser positiva per a Sinaptofisina, Cromogranina, ENE, TTF1 i Calcitonina, mentre que va ser negativa per a la Tiroglobulina.

Diagnòstic citològic

PAAF lòbul tiroïdal esquerre: Proliferació cel·lular atípica de patró microfolicular, suggestiva de carcinoma medul·lar.

La pacient es va operar en un altre hospital.

Diagnòstic histològic

Lesió tiroide, hemitiroïdectomia esquerra i istme:

- Carcinoma medul·lar de 0,9 cm limitat a la glàndula tiroide.
- Tiroïditis crònica marcada.

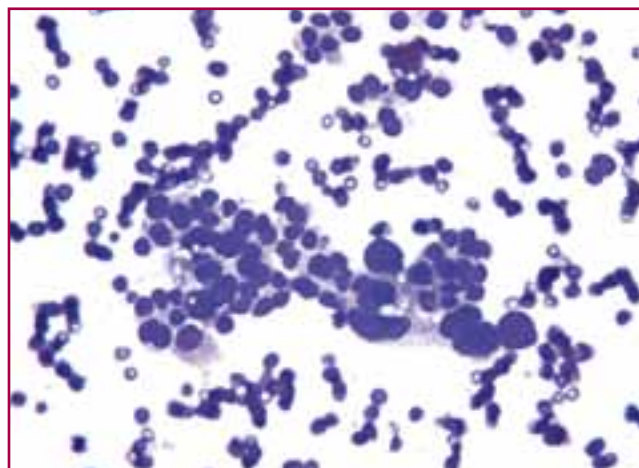


Figura 2. Gran polimorfisme nuclear, citoplasma escàs, de vegades amb forma plasmocitoide. Giemsa.

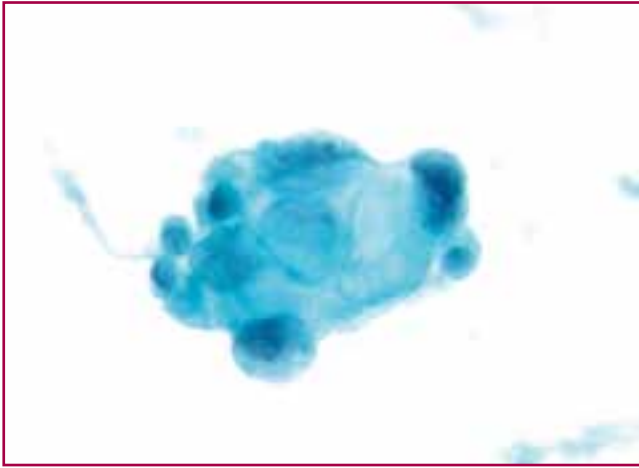


Figura 3. Detall de cèl·lules grans, aberrants. Papanicolaou.

- Dos ganglis limfàtics sense evidència de neoplàsia.

Comentaris

El carcinoma medul·lar és un dels tipus de carcinoma del tiroide menys freqüents, aproximadament representa un 3-4% de tots els càncers tiroïdals, neix de les cèl·lules parafol·liculars o cèl·lules C, que són les que produeixen calcitonina.

El seu diagnòstic citològic és possible, malgrat les diferents variants que es poden presentar. Cal tenir-lo present en el diagnòstic diferencial de les diferents patologies que poden afectar la glàndula tiroide.

En aquest cas, la presència del gran polimorfisme nuclear, cèl·lules amb greus alteracions citològiques, que es poden presentar en les cèl·lules d'òrgans endocrins, però d'una manera més lleu, i, sobretot, l'absència de col·loide és el que ens va fer pensar en aquesta entitat. Finalment la immunohistoquímica, amb la Calcitonina positiva, ho va confirmar.

És un tipus de tumor agressiu, de mal pronòstic, però en aquest cas el fet de tenir una grandària inferior a 1 cm (microcarcinoma) i no tenir afectació extratiroidal ni ganglionar fa pensar amb una bona supervivència de la pacient.

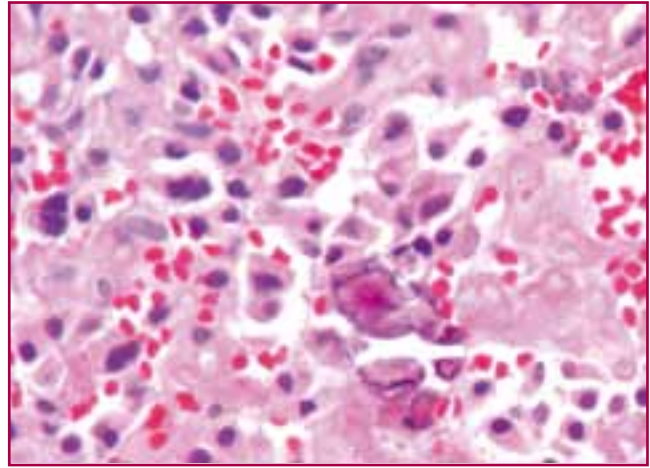


Figura 4. Microcalcificacions. Bloc cel·lular. H-E.

Bibliografia

1. Dustin SM, Jo VY, Hanley KZ, Stelow EB. High sensitivity and positive predictive value of fine-needle aspiration for uncommon thyroid malignancies. *Diagn Cytopathol.* 2012 May;40(5):416-21.
2. Seningen JL, Nassar A, Henry MR. Correlation of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology with corresponding histology at Mayo Clinic, 2001-2007: An institutional experience of 1,945 cases. *Diagn Cytopathol.* 2010 Dec 3.
3. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. *Cancer.* 2012 Feb 1;118(3):620-7.
4. Mehdi G, Maheshwari V, Ansari HA, Sadaf L, Khan MA. FNAC diagnosis of medullary carcinoma thyroid: A report of three cases with review of literature. *J Cytol* 2010;27:66-8.
5. *Aspiration Biopsy. Cytologic Interpretation and Histologic Bases.* L.G. Koss, S. Woyke, W. Olszewski.

Malaltia de Kikuchi

Vergara C., Sant F., Villa V., Rossiñol O., Codina L., Badal J.M.

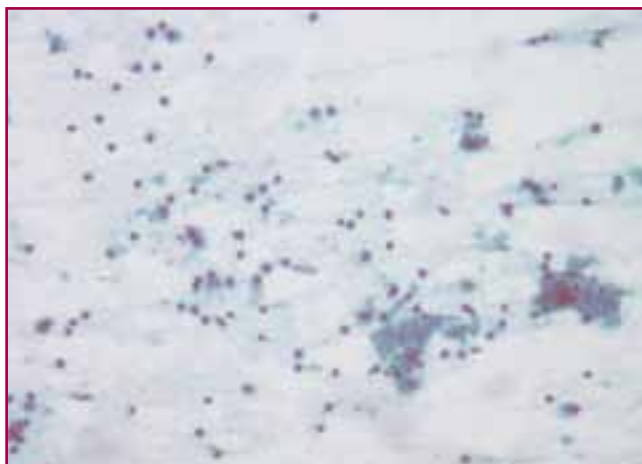
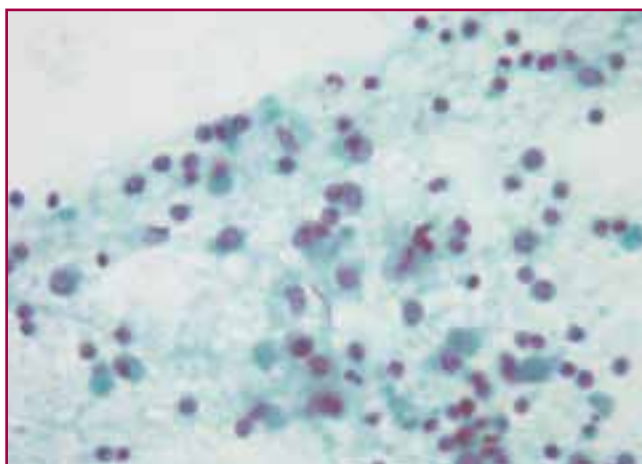
Xarxa Assistencial de Manresa. Barcelona

Cas clínic

Noia de 30 anys, que vé a UCIES per aparició des de fa 20 dies d'adenopaties laterocervicals dretes doloroses que han augmentant de tamany (la més gran de 25x20mm), sensació distèrmica i pèrdua de pes. Ha fet tractament antibiòtic sense millora.

No presenta altres adenopaties ni visceromegàlies. Resta d'exploració i hemograma normal.

Es realitza PAAF d'adenopatia laterocervical:



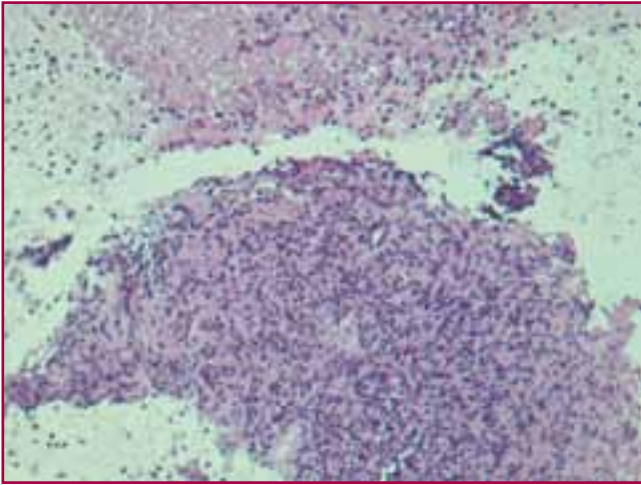
En les extensions i al bloc cel·lular s'observa material necròtic, restes cel·lulars apoptòtiques i abundant cel·lularitat limfoide madura amb histiòcits i sense neutròfils ni eosinòfils. El bloc cel·lular mostra també trombosi de petit vas. Es realitzà un diagnòstic de compatible amb limfadenitis necrotitzant. Dins d'aquest diagnòstic es troben les limfadenitis de causa infecciosa (TBC, Bartonella ...) i la malaltia de Kikuchi. L'absència d'atípia i de monomorfisme cel·lular anava en contra d'un procés limfoproliferatiu encara que no de manera conclouent al tractar-se d'una punció.

Al cap de 15 dies el resultat de la serologia per Bartonella henselae, toxoplasma, Brucel·losi, CMV, Epstein-Barr és negatiu així com el PPD. Es realitza exèresis d'adenopatia laterocervical on s'acaba confirmant el diagnòstic de limfadenitis necrotitzant tipus Kikuchi.

Discussió

La malaltia de Kikuchi és una limfadenopatia necrotitzant histocitària benigna d'origen desconegut, autolimitada, més freqüent en dones joves asiàtiques. La forma de presentació és febre amb adenopaties loco-regionals doloroses generalment cervicals. El quadre, en la majoria de casos, es resol espontàniament als 6 mesos del diagnòstic. La citologia del gangli presenta una població limfoide heterogènia en un fons necròtic (material de detritus de cariorrexis), abundants histiòcits de nuclis en forma de semillunes, sense acompanyar-se d'inflamació neutrofílica ni eosinòfils.

La histologia ganglionar mostra en les zones paracorticals en més o menys grau, depenent de l'evolució de la malaltia, àrees de necrosis rodejades d'histiòcits molts d'ells de nucli en semilluna, que característicament expressen mieloperoxidasa, presència de cèl·lules dendrítiques plasmocitoides (CD68, CD43, CD123 i lisozima positives) en un fons de limfòcits T madurs on predominen els CD8 sobre els CD4. Absència de polimorfonuclears i absència d'eosinòfils.



Aquestes característiques ajuden a fer el diagnòstic diferencial amb altres tipus de limfadenopaties necrotitzants:

- De causa infecciosa: quant la necrosi s'acompanya de neutròfils orienta a causa bacteriana, quant predominan les cèl·lules plasmàtiques o granulomes (TBC, lepra, histoplasmosis, malaltia per esgarrapada de gat) o quant hi ha un predomini d'eosinòfils orienta a infecció per yersinia.
- Procés limfoproliferatiu: la presència de zones de gangli preservat amb hiperplàsia fol·licular, el polimorfisme cel·lular amb presència d'abundants histiòcits i, en casos més problemàtics, l'estudi immunohistoquímic, ens permeten el diagnòstic.
- Limfadenitis autoimmunitària (lupus eritematós sistèmic) on la forma de presentació i la histologia del gangli seria semblant a la malaltia de Kikuchi. La presència de cèl·lules plasmàtiques i una important hiperplàsia fol·licular reactiva aniria a favor de LES. No obstant la histologia pot ser idèntica en ambdós entitats i de fet la serologia per anticossos seria el tret diferencial.

Bibliografia

1. Benign Non-Infectious Causes of Lymphadenopathy: A Review of Cytomorphology and Differential Diagnosis. Sara E. Monaco, M.D.,* Walid E. Khalbuss, M.D., Ph.D., and Liron Pantanowitz, M.D. TIMELY REVIEW Section Editor: Zubair Baloch, M.D., Ph.D.
2. Kikuchi-Fujimoto Disease. Charles Blake Hutchinson, MD; Endi Wang, MD, PhD. Arch Pathol Lab Med—Vol 134, February 2010.
3. Kikuchi-Fujimoto and Kimura diseases: the selected, rare causes of neck lymphadenopathy Katarzyna Mrówka-Kata · Dariusz Kata · Siawomira Kyrzc-Krzemiej · Grzegorz Helbig. Eur Arch Otorhinolaryngol (2010) 267:5–11 DOI 10.1007/s00405-009-1120-7.
4. Enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Presentación de un caso clínico. Kikuchi-Fujimoto disease. Case report Dr. José Luis Cuervo*, Dra. Paula Dandin*, Dra. Teresa Castiglioni**, Dra. Liliana Ortega*, Dr. Diego Amaral* y Dra. Ruth Faifman*. Comunicaciones breves / Arch Argent Pediatr 2008;106(6):533-551 / 535
5. Paediatric Kikuchi-Fujimoto Disease: A Benign Cause of Fever and Lymphadenopathy. Ilaria Lazzareschi, MD,1 Giuseppe Barone, MD,1 Antonio Ruggiero, MD,1* Lucia Liotti, MD,1 Palma Maurizi, MD,1 Luigi Maria Larocca, MD,2 and Riccardo Riccardi, MD. Pediatr Blood Cancer DOI 10.1002/pbc.
6. Kikuchi-Fujimoto Lymphadenitis. Mihaela Onciu, MD, and †L. Jeffrey Medeiros, MD. Advances in Anatomic Pathology Vol. 10, No. 4, pp. 204–211 Lippincott Williams & Wilkins, Inc., Philadelphia.
7. Histiocytic Necrotizing Lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto Disease) Lesional Cells Exhibit an Immature Dendritic Cell Phenotype. Monika E. Pilichowska, MD, PhD, Jack L. Pinkus, PhD, and Geraldine S. Pinkus, MD. Am J Clin Pathol 2009;131:174-182.
8. Kikuchi-Fujimoto Disease. Charles Blake Hutchinson, MD; Endi Wang, MD, PhD. Arch Pathol Lab Med—Vol 134, February 2010.

PAAF d'adenopatia làterocervical: Inflamació granulomatosa associada a Limfoma de Hodgkin

Jaume Casalots, Xavi Morlius, Pilar Forcada, Xavier Tarroch
Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona

Historia Clínica

Dona de 83 anys amb antecedents patològics de síndrome mielodisplàsic tipus LMMC, HTA i dislipèmia amb tractament farmacològic i demència tipus Alzheimer, que presenta adenopaties laterocervicals dretes de 4 mesos d'evolució.

Es realitza TAC toràcic que confirma múltiples adenopaties laterocervicals dretes en tots els territoris, supraclaviculars dretes, mediastíniques paratraqueals, retrocava i subcarinal, la més gran de 4 x 2,5 cms.

Es realitza PAAF d'una de les adenopaties laterocervicals.

Troballes citològiques

Extensions de fons hemàtic amb presència d'abundant cel·lularitat limfoide en el fons.

Cel·lularitat moderada, composta per estructures d'aspecte granulomatós constituïts per histiòcits d'aspecte epitelioides, sense necrosi.

Destaca la presència d'aïllades cèl·lules atípiques amb nucli gran, irregular, amb macronuclèol eosinòfil i citoplasma ampli.

Es realitza immunohistoquímica del bloc cel·lular observant CD68 positiu en les cèl·lules histiocitàries; Antígen leucocitari comú positiu en els limfòcits i CD 30 positiu en algunes cèl·lules atípiques.

La citoqueratina AE1-AE3, proteïna S-100, CD34 i mieloperoxidasa van ser negatives.

Diagnòstic citològic

Inflamació granulomatosa amb presència de cèl·lules atípiques suggestiu de Limfoma de Hodgkin.

Discussió

A la pacient se li va extirpar una adenopatia jugular dreta i el diagnòstic va ser de Limfoma de Hodgkin Clàssic tipus de cel·lularitat mixta. Microscòpicament es va observar la presència de múltiples cèl·lules histiocitàries d'aspecte epitelioides que formaven petits agregats, així com presència d'alguns eosinòfils i cèl·lules plasmàtiques. Les cèl·lules atípiques proliferants eren positives per a CD30, LMP-1 i PAX-5 i no expressaven CD20, CD79a, CD3 ni CD5.

La presència de granulomes no és infreqüent en extensions citològiques d'adenopaties de malaltia de Hodgkin (entre un 7 i un 38% segons diferents sèries), podrien ser indicatius d'un millor pronòstic i pot ser un possible "pitfall" en citologies de PAAF ganglionars. Els granulomes també es poden trobar en adenopaties metastàsiques de carcinomes, seminoma, melanoma i altres. S'ha d'avaluar la població cel·lular

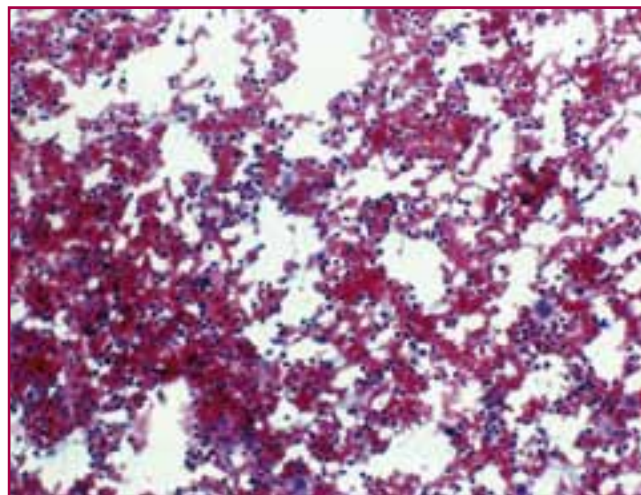


Figura 1. Extensions de fons hemàtic amb abundants limfòcits i aïllades cèl·lules atípiques (PAP,200x).

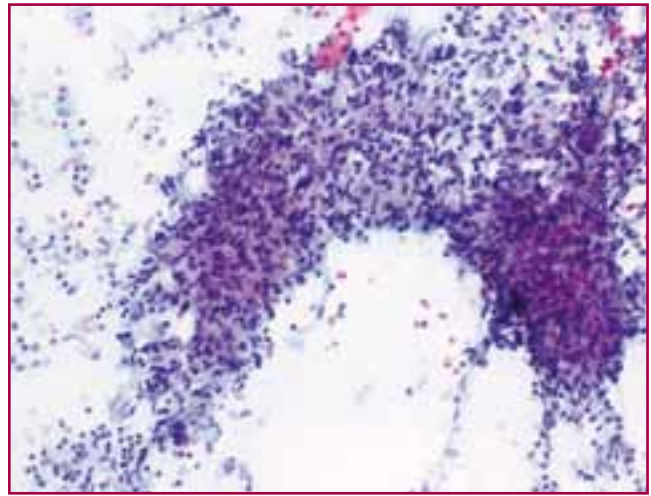
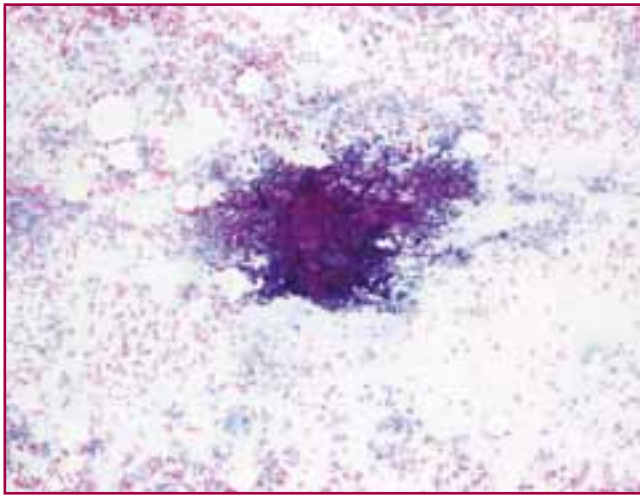


Figura 2-3. Acúmul·s d'histiòcits epitelioides formant estructures granulomatoses. (PAP. 100x i 200x).

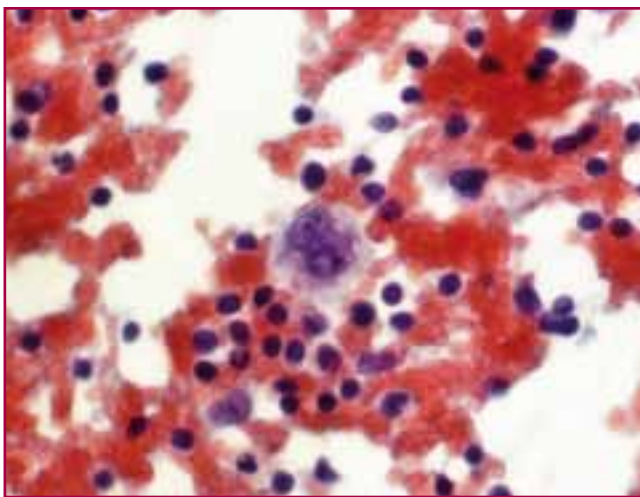


Figura 4. Cèl·lula atípica amb nucli gran, irregular i macronucleol. (400x).

del fons i de tota l'extensió que és la que ens donarà o suggerirà el diagnòstic.

En els limfomes de Hodgkin, és característic la presència de cèl·lules de Reed-Sternberg en un fons polimorf amb limfòcits reactius i alguns eosinòfils.

Per altra banda, per evitar falsos positius, també és important el diagnòstic diferencial de les cèl·lules de Reed-Sternberg, especialment en els casos en els que aquestes cèl·lules no tenen la morfologia més típica i clàssica. Aquest inclou principalment, altres condicions de malignitat com metàstasi de carcinomes poc diferenciats, melanomes, altres tipus de limfomes (cèl·lula gran, fol·licular...) o lesions benignes com hiperplàsia limfoide reactiva o malalties del grup del pseudotumor inflamatori. La immunohistoquímica (amb la positivitat de CD15 i CD30 i negativitat d'altres marcadors) pot ser de gran utilitat en aquest casos.

Bibliografia

1. Al-Maghrabi JA, Sawan AS, Kanaan HD. Hodgkin's lymphoma with exuberant granulomatous reaction. *Saudi Med J.* 2006 Dec;27(12):1905-7
2. Koo V, Lioe TF, Spence RA. Fine needle aspiration cytology (FNAC) in the diagnosis of granulomatous lymphadenitis. *Ulster Med J.* 2006 Jan;75(1):59-64.
3. Al-Maghrabi JA, Sawan AS, Kanaan HD. Hodgkin's lymphoma with exuberant granulomatous reaction. *Saudi Med J.* 2006 Dec;27(12):1905-7.
4. Zardawi IM, Barker BJ, Simons DP. Hodgkin's disease masquerading as granulomatous lymphadenitis on fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol.* 2005 Mar-Apr;49(2):224-6.
5. Iacobuzio-Donahue CA, Clark DP, Ali SZ. Reed-Sternberg-like cells in lymph node aspirates in the absence of Hodgkin's disease: pathologic significance and differential diagnosis. *Diagn Cytopathol.* 2002 Dec;27(6):335-9.

Condromatosi sinovial

A. Ferran, R. Orellana, N. Combalia, C. Padilla, J. Gallardo,
L. Garcia, H. Merino, M. Rey

Servei de Patologia

UDIAT-CD. Corporació Sanitària Universitària Parc Taulí. UAB. Sabadell

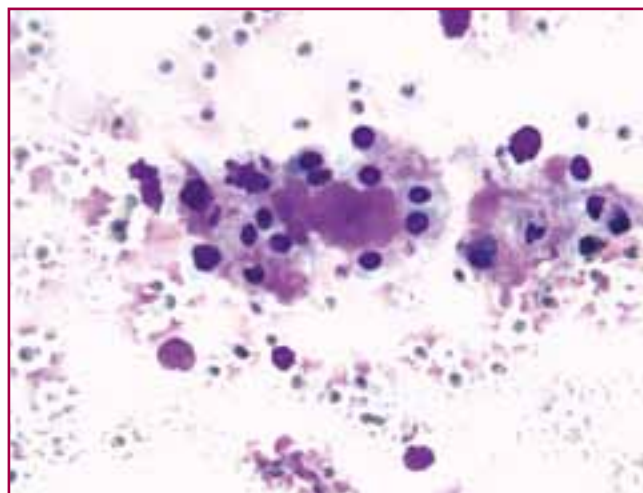
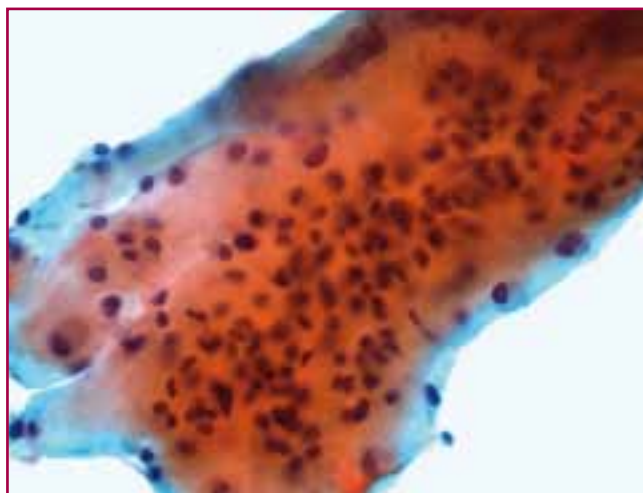
Cas clínic

Home de 49 anys que consulta a traumatologia per dolor moderat i limitació articular a espatlla esquerra. Se li extreuen 2cc de líquid hemàtic identificat com a sinovial-like de la bursa subacromial esquerra. L'estudi microscòpic mostra unes extensions constituïdes per abundant cel·lularitat disposada en grups tridimensionals. Aquestes cèl·lules presenten nuclis de mida petita-intermitja, rodons-ovals, amb cromatina granular i citoplasmes laxos en quantitat variable. S'observa abundant material metacromàtic amb la tinció de Diff-Quik, dens, intracel·lular o extracel·lular, que amb la tinció de Papanicolaou i en el bloc cel·lular té aspecte de matriu condroide. També s'observen algunes figures de mitosi. El diagnòstic citològic és de: negatiu per a cèl·lules malignes, apuntant que les troballes citològiques descrites són compatibles amb condromatosi sinovial. Es practica artroscòpia de l'espai subacromial on s'observen abundants fragments osteocondrals lliures en l'esmentat espai, que s'extreuen, i metaplàsia abundant de tota la sinovial i bursa subacromial, que es biopsien. L'estudi histològic con-

clou que els fragments rebuts corresponen a cossos lliures osteocartilaginosos, mentre que la resta de biòpsies corresponen a fragments de sinovial sense alteracions significatives. Aquestes troballes són compatibles amb el diagnòstic de osteocondromatosi sinovial.

Discussió

La condromatosi sinovial és una lesió benigna poc freqüent caracteritzada per una metaplàsia de la membrana sinovial que dona com a resultat la formació de múltiples nòduls cartilaginosos o bé osteocartilaginosos que sobresurten en l'espai articular, i que es poden despendre donant lloc a cossos lliures intraarticulars. L'etiologia és incerta, si bé s'accepta que es tracta d'una metaplàsia més que no pas d'una neoplàsia. En dues tercers parts dels casos afecta al genoll, però també pot afectar la caderra i el colze, i de forma menys freqüent l'espatlla, turmell, canell o d'altres articulacions petites. Apareix més en homes (proporció 2:1), de la 2a a la 7a dècada de la vida. Es presenta com a episodis de dolor lleu a moderat, rigidesa, i amb inflor aparent de l'articulació afectada. A l'obser-



vació clínica es detecta limitació del moviment i el diagnòstic es fa principalment mitjançant l'estudi per ressonància magnètica, que permet observar múltiples cossos aïllats de mida variable, alguns d'ells amb diferents graus de calcificació i ocasional ossificació, disposats tant de forma lliure com adherits a la sinovial. L'estudi microscòpic revela la presència d'abundants grups nodulars de cèl·lules amb manifesta atípia citològica, ocasionals formes binucleades i figures de mitosi, junt amb àrees de matriu mixoide. El principal diagnòstic diferencial encara que molt infreqüent, s'ha de fer amb el condrosarcoma, ja sigui primari o secundari a la condromatosi sinovial. Degut a que la condromatosi sinovial pot presentar atípia citològica,

el diagnòstic de malignitat es basa en la presència de cèl·lules fusiformes, canvis mixoides i focus de necrosi. Es creu que l'evolució (lenta i progressiva) de la condromatosi sinovial es donaria en tres estadis diferenciats: 1) metaplàsia cartilaginosa multifocal del teixit subsinovial; 2) creixement, pedunculació dels nòduls i formació de cossos lliures; i 3) reabsorció d'alguns focus cartilaginosa pel teixit sinovial que progressivament torna a presentar característiques morfològiques normals, però amb continua formació de cossos lliures. El tractament s'aplica només en les formes simptomàtiques i es basa en l'excissió dels cossos lliures, que pot ser complementada amb una sinovectomia. La taxa de recidiva varia del 7 al 23%.

Bibliografia

1. Forest M, Amoroux J. Orthopedic Surgical Pathology. Churchill Livingstone. 2002: 693-703
2. Bullough P. Orthopaedic Pathology. Fourth Edition. Mosby. 2004:490-493
3. Miettinen M. Diagnostic Soft Tissue Pathology. Churchill Livingstone. 2003:405-407
4. Dodd L.G, Major N.M. Fine Needle Aspiration Cytology of Articular and Periarticular Lesions. Cancer (Cancer Cytopathology) 2002;96:157-165
5. Bouhaouala M.H, Saïd W. et al. La chondromatose synoviale isolée de la bursa sous acromiodeltoïdienne: un nouveau cas et revue de la littérature. J Radiol 2006;87:65-68

Carcinoma escamoso basaloide anal

Martínez D., Clua A., Esteva E., Carreras A., Lerma E.
Hospital de Sant Pau. Barcelona

Historia clínica

Mujer de 58 años, HIV (+), con antecedentes patológicos de carcinoma anal y carcinoma renal, tratada con quimioterapia, radioterapia y braquiterapia.

Acude al hospital para TAC de control en el que se aprecia masa hepática en segmento V por el cual se decide realizar estudio de extensión, en el que se detecta masa mediastínica posterior derecha paravertebral localizada en zona retroauricular izquierda con extensión a zona retroauricular derecha sugestivo de **mazacote adenopático**.

Se decide realizar PAAF de una de las adenopatías obteniendo dos extensiones teñidas en PAP y un bloque celular.

Descripción citológica

En las extensiones se observa un fondo hemático con una abundante representación celular aislada, en grupos y placas de tamaño variable con disposición en

monocapa, ocasional tridimensionalidad y formaciones en empalizada. Las células son de pequeño tamaño, muy escaso citoplasma, núcleos monomorfos, ligeramente irregulares e hiper cromáticos.

Diagnóstico

Con todos estos hallazgos el diagnóstico fue de **metástasis de carcinoma**.

Para precisar el diagnóstico, se realizó una revisión histológica de los dos tumores primarios:

El **carcinoma renal papilar** histológicamente presenta formaciones papilares constituidas por células de amplio citoplasma, de núcleos irregulares e hiper cromáticos, diagnosticado en la Fundació Puigvert.

El estudio inmunohistoquímico típico para este tumor es **positivo** para **AE1/AE3, Vimentina y Racemase**.

Debido a las diferencias morfológicas y a la inmunohistoquímica descrita anteriormente se descartó como posible carcinoma metastásico.

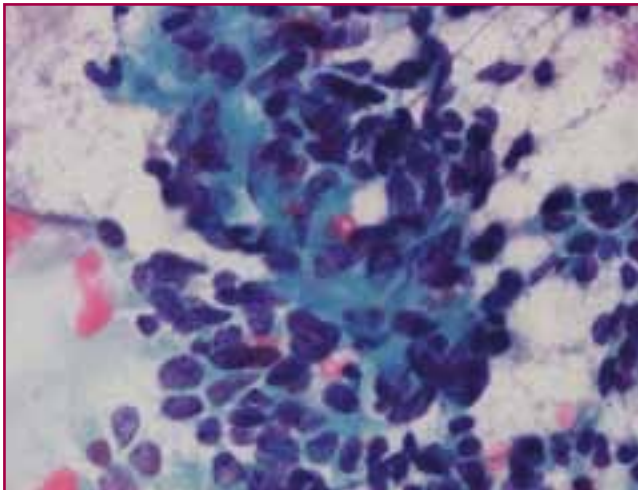


Figura 1. PAAF adenopatía mediastínica: Grupo de células de pequeño tamaño, escaso citoplasma, núcleos monomorfos e hiper cromáticos. 40X.

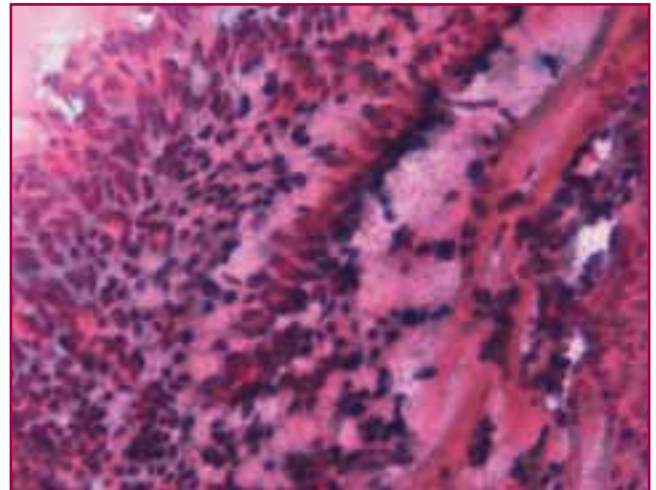


Figura 2. PAAF adenopatía mediastínica: Figura en empalizada. 10X.

El **carcinoma escamoso basaloide o no queratinizante anal** histológicamente presenta nidos sólidos de células con necrosis central, formación en empalizada alrededor de estos. Dichos nidos están constituidos por células pequeñas de escaso citoplasma, núcleos ligeramente irregulares y abundantes figuras de mitosis.

El estudio inmunohistoquímico resultó **positivo** para **AE1-AE3, CK-19 y EMA** y **negativo** para **Sinaptofisi-na, Cromogranina y Ber-Ep4**

En el estudio molecular complementario para la de-
tección del HPV resultó **positiva** para **GENOTIPO 16** (alto riesgo).

Comparativa estudio inmunohistoquímico

Se realizó un estudio inmunohistoquímico sobre el bloque celular de la adenopatía del caso que hemos presentado (metástasis de carcinoma) comparándolo con el del carcinoma anal.

	Tumor pieza quirúrgica	Citología
AE1AE3	+	+
SINAPT	-	-
EMA	+	+
Ker-19	+	+
Ber-ep 4	-	-

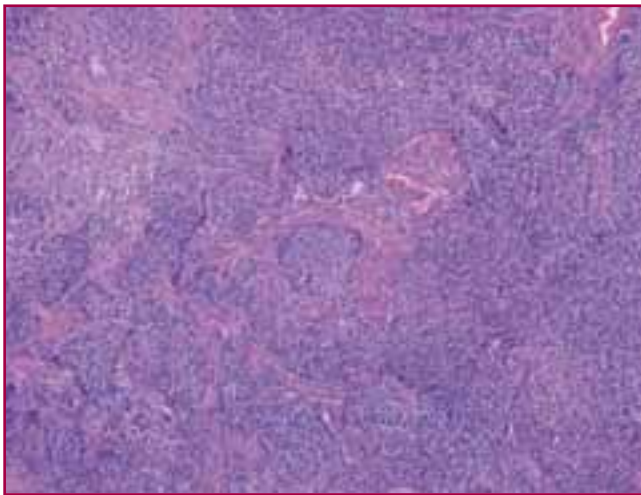


Figura 3-10X. Carcinoma escamoso basaloide anal. Nidos de células sólidos.

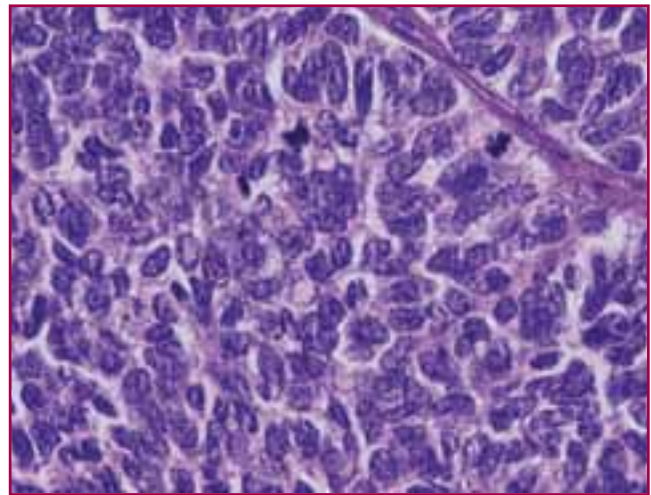


Figura 4-40X. Carcinoma escamoso basaloide anal. Células pequeñas de escaso citoplasma, núcleos monomorfos e hiper cromáticos y figuras de mitosis.

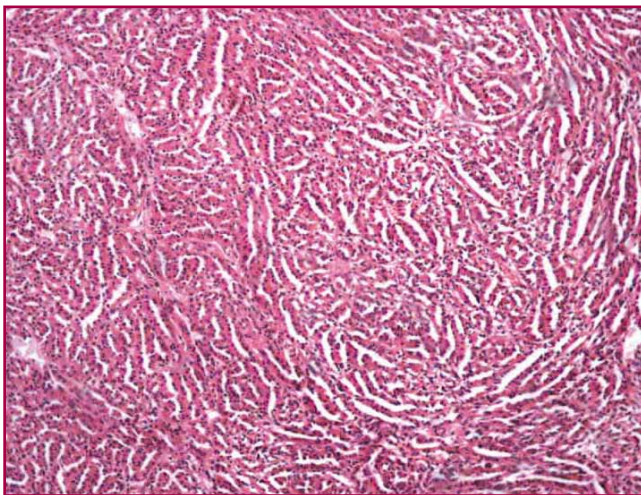


Figura 5-10X. Carcinoma renal papilar. Grupos papilares.

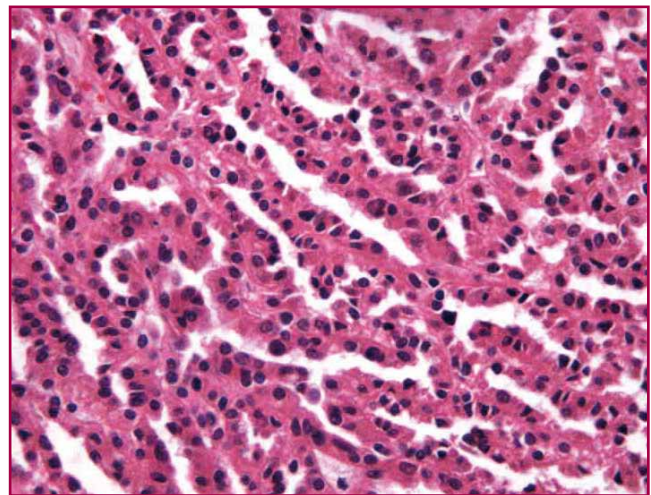


Figura 6-40X. Carcinoma renal papilar Células de amplio cito-
plasma de núcleos irregulares e hiper cromáticos.

El diagnóstico definitivo de la PAAF de la adenopatía fue de PPCM compatible con metástasis de carcinoma escamoso basaloide o no queratinizante anal.

Discusión

El **carcinoma escamoso anal** es un tumor más frecuente en mujeres que en hombres, en una relación 3:1.

Cada vez es más evidente que la causa del cáncer anal es la infección por transmisión sexual del HPV. Muchos estudios revelan que el DNA extraído de tumores anales están relacionados con el HPV (80-90% de los casos), entre ellos los más frecuentes las cepas de alto riesgo, destacando el genotipo 16 con un 80% de los casos.

El **carcinoma escamoso anal** se clasifica en **queratinizante y basaloide o no queratinizante**. El **carcinoma escamoso basaloide o no queratinizante anal** (el caso que nosotros hemos presentado) es un tumor más frecuente en mujeres (60-80%), de mediana edad, que se suele presentar con sangrado, dolor y masa rectal. Los rasgos basaloides del tumor están asociados a HPV de alto riesgo.

A nivel **histopatológico** se presenta nidos sólidos de células pequeñas, de escaso citoplasma, núcleos ligeramente irregulares e hipercromáticos, habituales empalizadas en los bordes, con necrosis central, estroma desmoplásico y frecuentes fenómenos de mitosis.

A nivel citopatológico el diagnóstico diferencial se debe realizar con tumores de célula pequeña.

Bibliografía

1. Variants of squamous cell carcinoma of the anal canal and perianal skin and their relation to human papillomaviruses. *Cancer res* 1999-59:753-757
2. *Gastrointestinal pathology. An atlas and text* 3rd edition.
3. *Surgical pathology. Rosai and ackerman's. ninth edition. Gastrointestinal tract* 860-867
4. *Comprehensive cytopathology. Third Edition. Bibbo, pag. 284-286* Saunders elsevier

SOCIETAT
CATALANA
DE CITO
PATOLOGIA



VIII Congrés Català de Citopatologia



10-11 de maig 2013

Hotel S'Agaró (Platja de Sant Pol)



Col·laboradors



¿Podemos estadiar pacientes de cáncer de mama sin necesidad de linfadenectomía?



OSNA: información imprescindible para la toma de decisiones clínicas

