

Seminario de casos

Coordinador: Dr. José Cameselle-Teijeiro, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela.

CASO 1

CASO 1: Dr. Ihab Abdulkader, Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela.

Historia Clínica: Hombre de 62 años con bocio y adenopatía cervical. La PAAF de la adenopatía se informó de carcinoma papilar y se realizó una tiroidectomía total con linfadenectomía. A los 6 meses se realizó un vaciamiento ganglionar cervical radical. Cinco años más tarde presentó una recidiva local y posteriormente, a los 10 años, múltiples metástasis en ganglios mediastínicos, hueso (esternoclavicular y paravertebral derecha) y metástasis hepáticas. El paciente falleció a causa del tumor a los 11 años.

Diagnóstico: CARCINOMA PAPILAR DE TIROIDES, CON PATRÓN DE CÉLULAS EN CLAVO (HOBNAIL)/MICROPAPILAR.

Discusión: Los carcinomas papilares de tiroides (PTC) constituyen del 70-80% de los tumores tiroideos. El PTC tiene un buen pronóstico con una tasa libre de enfermedad y de supervivencia a 10 años de más del 90%. Alrededor del 10% de los pacientes con PTC desarrollan recurrencia del cáncer o metástasis a ganglios linfáticos y/o a órganos distantes; aunque la muerte por cáncer puede ocurrir en algunos pacientes. El comportamiento más agresivo se produce generalmente en las variantes de PTC, designadas como variante esclerosante difusa, variante de células altas y variante de células columnares.

El patrón “hobnail” se utiliza para describir células con un alto índice de relación núcleo/citoplasma y núcleos localizados apicalmente que producen una protuberancia hacia la superficie, de ahí el término “hobnail” o “en clavo”. Las células “hobnail” varían en tamaño y forma, van desde pequeñas células del tamaño de linfocito a grandes células cúbicas y suelen asociarse con células altas y/o columnares. En el patrón “hobnail” hay generalmente pérdida de polaridad y cohesión celular y un patrón arquitectural micropapilar. El patrón de crecimiento micropapilar en tumores epiteliales malignos fue descrito primero en la mama y ovario, posteriormente en otros órganos, incluyendo la vejiga, pulmón, páncreas, glándulas salivales y tracto gastrointestinal, siempre asociado a peor pronóstico.

El PTC con características “hobnail/micropapilar” puede ser incluido en el espectro de variantes agresivas de PTC, ya que tiene algunas características morfológicas comunes a otras entidades agresivas, como en la variante de células altas, la de células columnares y pérdida de cohesión celular como ocurre en la variante esclerosante difusa. Estos tumores tienen tendencia a la invasión angiolinfática que también está presente en la variante esclerosante difusa. El elevado índice núcleo/citoplasma y la posición nuclear alta de la variante hobnail/micropapilar de PTC puede relacionarse con la variante de células altas y la de células columnares, que muestran núcleos estratificados y citoplasma amplio.

En contraste con la variante hobnail/micropapilar de PTC, la variante esclerosante difusa a menudo se produce en pacientes más jóvenes y se caracteriza por la afectación difusa de uno o ambos lóbulos tiroideos sin formar una masa dominante. Además, la

variante esclerosante difusa de PTC suele presentar metaplasia escamosa extensa, numerosas cuerpos de psammoma, intensa infiltración linfocítica y fibrosis que no se observó en la variante hobnail/micropapilar de PTC.

La variante de células altas del PTC está compuesta predominantemente de células, cuya altura es al menos dos veces su ancho. Las células tumorales tienen abundante citoplasma eosinófilo y núcleos similares a los de PTC convencional, aunque las hendiduras nucleares y pseudoinclusiones tal vez más abundantes. La necrosis, actividad mitótica y la extensión extratiroidea son comunes. Además, estos tumores se presentan en pacientes varones mayores y tienden a mostrar un comportamiento clínico más agresivo que el PTC clásico.

La variante de células columnares es poco frecuente y se caracteriza por células columnares pseudoestratificadas que pueden tener vacuolas citoplasmáticas supra y subnucleares simulando un endometrio en fase secretora. Los núcleos son hiper cromáticos y de localización central, aunque también hay áreas con núcleos grandes y claros característicos del PTC convencional. Estos tumores suelen presentarse con un crecimiento local avanzado con extensión extratiroidea y tienden a mostrar un comportamiento clínico más agresivo que el PTC clásico.

El PTC con características de hobnail/micropapilar también debe ser diferenciado de tumores metastásicos en tiroides, incluyendo el carcinoma seroso papilar de ovario, carcinoma seroso papilar primario de peritoneo, adenocarcinomas de pulmón con células de tipo "hobnail" y del carcinoma micropapilar de mama.

En conclusión, la variante hobnail/micropapilar de PTC es una forma rara y moderadamente diferenciada de PTC, con un comportamiento más agresivo que el PTC convencional, y esta característica es independientemente de la proporción de células con características de "hobnail/micropapilar". Además, ambos rasgos morfológicos ("micropapilar" y "hobnail") se correlacionan con la pérdida de la polaridad de estos carcinomas.

Bibliografía:

1. Asioli S, Erickson LA, Sebo TJ, et al. Papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a new Aggressive variant of moderately differentiated papillary carcinoma. A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular study of 8 cases. *Am J Surg Pathol.* 2010;34:44-52.
2. Asioli S, Erickson LA, Righi A, Lloyd RV. Papillary thyroid carcinoma with hobnail features: histopathologic criteria to predict aggressive behavior. *Hum Pathol.* 2013;44:320-8.
3. Bellevicine C, Cozzolino I, Malapelle U, Zeppa P, Troncone G. Cytological and molecular features of papillary thyroid carcinoma with prominent hobnail features: a case report. *Acta Cytol.* 2012;56:560-4.
4. Lino-Silva LS, Domínguez-Malagón HR, Caro-Sánchez CH, Salcedo-Hernández RA. Thyroid gland papillary carcinomas with "micropapillary pattern," a recently recognized poor prognostic finding: clinicopathologic and survival analysis of 7 cases. *Hum Pathol.* 2012;43:1596-600.
5. Bai Y, Kakudo K, Nakamura M, et al. Loss of cellular polarity/cohesiveness in the invasive front of papillary thyroid carcinoma and periostin expression. *Cancer Lett.* 2009;281:188-95.

CASO 2

CASO 2: Dra. Catarina Eloy. Hospital Saõ João. IPATIMUP. Oporto.

Cinical History: 24-year-old male with a 5cm nodule in the left lobe of the thyroid. The patient was euthyroid and was submitted to left lobectomy. A couple of months later, following a diagnosis of “poorly differentiated thyroid carcinoma”, the patient was submitted to right lobectomy plus isthmectomy and left cervical lymphadenectomy, followed by radioactive iodine treatment. The case was sent to us for consultation after this second surgery. The patient is alive and well 13 years after the first surgery.

Patological, Immunohistochemical and Molecular Findings: Whitish nodule measuring 5.3cm in its largest dimension. The isthmus and the right lobe (2nd surgery) were apparently normal. The same holds true – no signs of neoplastic disease, i.e., no metastases – in the left cervical lymph nodes. The tumour has pushing borders except in some foci displaying an infiltrative growth pattern. The whole tumour is composed by fairly regular nests of neoplastic cells that present entrapped follicular structures. The neoplastic cells are monotonous, have an epithelioid phenotype, high nucleo-cytoplasmic ratio and large, uniform nuclei exhibiting prominent nucleoli. The mitotic index is very high and comedo-type necrosis is observed in several neoplastic cell nests. PAS staining was negative in the cytoplasm of the neoplastic cells. The neoplastic cells diffusely expressed AE1.AE3, CAM 5.2, CK19, p63, p53 and CD99. There was focal expression of 34 β E12, CEA and bcl2. The neoplastic cells did not express thyroglobulin, calcitonin, TTF-1, CK5, CK7, CK20, chromogranin, synaptophysin, vimentin, S100 protein, desmin, CD5, CD56, WT1 and c-KIT. The Ki67/Mib1 labeling index was about 50%. The cytogenetic study using fluorescent in situ hybridization disclosed the presence of the structural rearrangement EWSR1/FLI1.

Diagnosis: CARCINOMA OF THE THYROID WITH EWING FAMILY TUMOUR ELEMENTS.

Discussion: The diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) made when the tumour was first seen was not confirmed by the negativity for TTF-1 and thyroglobulin in the neoplastic cells (6,11). After having ruled out the possibility of PDTC we were left with the diagnosis of small cell malignant tumour, primary or metastatic (7,10). The histologic appearance was compatible with the second hypothesis, i.e., it might be an intrathyroidal metastasis from a clinically occult small cell (neuroendocrine?) carcinoma (primary in the lung? other location?). The age of the patient (24y) and the absence of any neuroendocrine immunohistochemical marker did not support, however, such possibility. Total body computed tomography and magnetic resonance imaging excluded the existence of any other primary tumour, contributing to rule definitively out the possibility of a metastatic carcinoma. (The benign course of the disease we are now aware of settles any doubt one might have had about its metastatic nature). Most authors question the existence of bona fide primary small cell neuroendocrine carcinomas of the thyroid, whereas others think they may exist, constituting a sort of almost undifferentiated counterpart of medullary carcinoma (2,6,7,10). The unequivocal absence in the case herein described of any immunohistochemical marker of neuroendocrine differentiation (chromogranin, synoptophysin and CD56 negativity) turned the aforementioned discussion useless in

spite of its academic interest. Furthermore, the immunoreactivity for AE1/AE3, CAM5.2, CK19 and 34 β E12, showed the carcinomatous (non-neuroendocrine) nature of this primary small cell tumour of the thyroid.

While progressing in the characterization of the neoplastic cells regarding their cytokeratin profile we decided, taking into consideration the young age of the patient and the diffuse CD99 immunoreactivity (and despite the absence of PAS positivity in the neoplastic cells and of any rosette-like pattern in the tumour), to search for the EWSR1 gene translocation. The structural rearrangement EWSR1/FLI1 was detected throughout the tumour and the diagnosis of primary Ewing family tumour (PEFT) of the thyroid was advanced.

There are at least three cases of PEFT/PNET of the thyroid on record (1,4,9) that resemble the case here reported except regarding the prominence of epithelial differentiation. Cruz et al (5) reported a primary small cell tumour with basaloid features in the thyroid that also shares similar morphological, immunohistochemical and molecular features with the present case (e.g. diffuse positivity for cytokeratins, p63 and CD99; negativity of neuroendocrine markers, and presence of the EWSR1/FLI1 rearrangement). The expression of cytokeratins has been variably reported in PEFT/PNET and thought to be related with different PEFT variants (8). Taking all this into consideration we propose to classify our case as “Carcinoma of the thyroid with Ewing family tumour elements (CEFTE)”. The study of a much larger number of cases is necessary to clarify the histogenesis of this (these?) type(s) of thyroid tumours (3,5,9), and to have an idea on its (their?) natural history, namely whether the benign course of the present case, despite its highly malignant histological and immunohistochemical features, is an exception or not.

References:

1. Adapa P, Chung TW, Popek EJ, et al. Extrasosseous Ewing sarcoma of the thyroid gland. *Pediatr Radiol.* 2009;39:1365-8
2. Beach DF, Klump WJ, Haddad G, et al. Extrapulmonary small cell: a novel case of small cell carcinoma of the thyroid gland. *Med Oncol.* 2011 Jun 5. [Epub ahead of print]
3. Chan JK, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation: a unifying concept. *Hum Pathol.* 1991;22:349-67.
4. Chung CH, Wang CH, Wang TY, et al. Extraskelatal Ewing sarcoma mimicking a thyroid nodule. *Thyroid.* 2006;16:1065-6.
5. Cruz J, Eloy C, Aragüés JM, et al. Small-cell (basaloid) thyroid carcinoma: a neoplasm with a solid cell nest histogenesis? *Int J Surg Pathol.* 2011;19:620-6.
6. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz U, Eng C (eds). *Pathology and Genetics of Tumors of Endocrine Organs.* World Health Organization Classification of Tumors. pp 147-166, Lyon: IARC Press, 2004
7. Eusebi V, Damiani S, Riva C, et al. Calcitonin free oat-cell carcinoma of the thyroid gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417:267-71.
8. Machado I, Noguera R, Mateos EA, et al. The many faces of atypical Ewing's sarcoma. A true entity mimicking sarcomas, carcinomas and lymphomas. *Virchows Arch.* 2010;458:281-90.
9. Maldí E, Monga G, Rossi D, et al. Extrasosseuous Ewing Sarcoma of the thyroid gland mimicking a lymphoma recurrence, a case report. *Pathol Res Pract* (in press)

10. Matias-Guiu X, LaGuette J, Puras-Gil AM, Rosai J. Metastatic neuroendocrine tumors to the thyroid gland mimicking medullary carcinoma: a pathologic and immunohistochemical study of six cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:754-62.
11. Sobrinho-Simões M, Albores-Saavedra J, Tallini G, et al. Poorly differentiated carcinoma. In *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs.* Eds RA deLellis, RV Lloyd, PU Heitz & C Eng. Lyon: IARC Press, 2004.

Caso 3

CASO 3: Dra. María L. Gómez Dorronsoro. Hospital de Navarra. Pamplona.

Historia Clínica: Paciente de 63 años sin antecedentes de interés que acude por ictericia, síndrome general y dolor lumbar con exploración normal. En la analítica destaca una bilirrubina de 4,5 sin otros hallazgos. Se le realiza ECO y TC en fase portal en la que se observa una dilatación de la vía biliar intra y extrahepática hasta el proceso uncinado en el que existe una masa de 2 cm que se realiza en fase portal y que obstruye la vía biliar, no hay signos de infiltración vascular ni de diseminación linfática o a distancia. Sospecha clínica: colangiocarcinoma o tumor neuroendocrino.

Diagnóstico: TUMOR NEUROENDOCRINO BIEN DIFERENCIADO, NO FUNCIONANTE DE PÁNCREAS.

Discusión: Los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionantes, como son los dos casos presentados, forman un grupo heterogéneo de neoplasias. En su mayoría presentan características histológicas de tumores bien diferenciados, pero con un comportamiento clínico muy variable, desde el tumor benigno hasta el tumor metastásico y rápidamente progresivo.

A pesar de los diferentes acuerdos multidisciplinares para el seguimiento y tratamiento de estos pacientes, las posibilidades terapéuticas son limitadas y los hallazgos patológicos son decisivos. Sin embargo, no existe todavía un acuerdo entre patólogos y oncólogos sobre cuales son los datos histopatológicos que marcan el pronóstico de estos pacientes, ni su indicación terapéutica.

A esto tenemos que añadir las diferentes propuestas de terminología y clasificación que existen para esas neoplasias, lo que dificulta el estudio comparativo de largas series de pacientes.

En 2007 la ENETS propuso una clasificación histológica para estos tumores, que fue adoptada por la WHO en el 2010, basada en la actividad mitótica y/o el índice proliferativo medido con Ki67 y expresado en porcentaje de células. Diferentes estudios han llamado la atención sobre la falta de concordancia en estos resultados. De la misma manera la séptima edición de la clasificación TNM - AJCC/UICC para tumores neuroendocrinos de páncreas no se ajusta a la propuesta del grupo ENETS. Todo ello hace que en determinados casos, nos encontremos con dificultades a la hora de establecer un diagnóstico, debido a la falta de consenso en la clasificación histológica de estos tumores, lo que repercute en el tratamiento de estos pacientes.

Bibliografía:

1. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the

- gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch.* 2010;456:595-7.
2. Falconi M, Bartsch D, Eriksson B, Klöppel G, Lopes JM et al. ENETS Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-34.
 3. Tang L, Gonen M, Hedvat C, Modlin I, Klimstra DS. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. A comparison of digital image analysis with manual methods. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1761-70.
 4. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the endocrine pancreas. Protocol applies to all endocrine tumors of the pancreas. Based on AJCC/UICC TNM, 7th edition. Protocol web posting date: October 2009. 2009 College of American Pathologists (CAP).
 5. Rindi G, Klöppel G, Couverlard A, Comminoth P, Wiedermann B. TNM staging of midgut and hindgut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Archiv*: 2007;451:757-62.

Caso 4

CASO 4: Dra. María Nieves Saracibar. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria, Álava.

Historia Clínica: Mujer de 67 años sin antecedentes de interés. Acudió a la consulta de dermatología por una lesión intermamaria de aspecto tumoral, de 2x2 cm. En la exploración física se observó una lesión tumoral dérmica eritematosa, no dolorosa, móvil y de consistencia firme. Se tomó un punch-biopsico y posteriormente se procedió a su extirpación. No se palparon adenopatías. La paciente se encuentra sana y libre de enfermedad 4 años después del diagnóstico.

Hallazgos patológicos e inmunohistoquímicos: Se recibe un fragmento cutáneo de 5x4x2 cm y un fragmento adiposo de 5 cm, de diámetro que corresponde a linfadenectomía axilar. La piel muestra una tumoración cutánea intradérmica constituida por nidos sólidos de células de aspecto epitelial, sin signos de diferenciación celular, separados por bandas de colágeno de grosor variable. En el estudio inmunohistoquímico se encontró positividad para ENE, cromogranina, sinaptofisina y queratinas. También se evidenció positividad para la hormona polipeptídica somatostatina y negatividad para insulina, glucagón, gastrina y VIP. No se detectó reactividad para TTF1, CK20 y CDX-2. Los receptores de estradiol y progesterona fueron positivos y había positividad focal para GCDFP-15.

Diagnóstico: METÁSTASIS CUTÁNEA DE NEOPLASIA ENDOCRINA BIEN DIFERENCIADA. ÍNDICE PROLIFERATIVO (KI67/MIB1) INFERIOR AL 5%. LINFADENECTOMIA: DIEZ GANGLIOS LIBRES DE TUMOR. Con los resultados de la inmunohistoquímica se consideró posible una metástasis de tumoración mamaria y se trató de acuerdo con ello.

Discusión: Las metástasis cutáneas se originan generalmente en carcinomas viscerales, aunque el melanoma es la tercera fuente más frecuente en ambos sexos. Su incidencia oscila entre el 0.6 % y el 10.4% del total de pacientes con cáncer y constituyen el 2% de todos los tumores cutáneos. En la mujer, el carcinoma de mama representa la primera fuente de metástasis cutáneas, después el ovario, útero y colon. En el varón, el pulmón y el colon son los más frecuentes. La presentación de lesión cutánea como primera manifestación de una neoplasia visceral silente, ocurre en el 37% de los varones y el 6% de las mujeres y también puede ser la clave para recidivas tumorales.

Clínicamente son muy variables aunque suelen aparecer en la vecindad del tumor primario. Así, en casos de mama o pulmón, el tórax es la localización de elección, aunque influye el tipo de mecanismo metastásico: vascular, linfático, contigüidad, etc. Solo un 2% de los tumores de origen desconocido son "neuroendocrinos".

El diagnóstico del origen tumoral en manos del patólogo se basa en la morfología y en la inmunohistoquímica. En los últimos 10 años se han establecido organigramas para el empleo de sucesivos marcadores en función de los resultados iniciales. Hoy en día se puede diagnosticar el origen tumoral en hasta el 95% de los casos.

Los carcinomas neuroendocrinos (CNE) son los tumores menos diferenciados del sistema endocrino difuso (SNED). El SNED está constituido por células de distinto origen embriológico, de ahí la dificultad de diagnosticar determinados tumores originados en este sistema. En los últimos años se han utilizado una gran variedad de marcadores de inmunohistoquímica en un intento de establecer perfiles específicos para los distintos órganos, demostrando la necesidad de ampliar estas baterías para casos de tumores de origen desconocido.

Los carcinomas neuroendocrinos cutáneos corresponden en su mayor parte a "carcinomas de células de Merkel" en los que la positividad con la CK 20 se considera el dato definitivo. El diagnóstico diferencial se establece casi siempre con tumores endocrinos de pulmón, aplicándose el organigrama más sencillo para este diagnóstico diferencial con el marcador TTF1 como indicador de origen pulmonar.

El carcinoma neuroendocrino mamario se añadió a la clasificación de la WHO en 2003. En estos tumores los marcadores son inconstantes, pues la sinaptofisina y la cromogranina aparecen en el 56% y 41% de los casos; los receptores de estrógenos y progesterona en el 54% y 45% y la serotonina en el 14%, entre otros.

Esta paciente se encuentra sana y libre de enfermedad 4 años después del diagnóstico. En este caso valoraremos la posibilidad de tumores neuroendocrinos cutáneos que morfológicamente no son de "tipo Merkel" y la variabilidad de la inmunohistoquímica en algunos de ellos.

Bibliografía:

1. Bechert CJ, Schnadig V, Nawgiri R. The Merkel cell carcinoma challenge: A review from the fine needle aspiration service. *Cancer Cytopathol.* 2012 Dec 5. doi: 10.1002/cncy.21237. [Epub ahead of print]
2. Tang F, Wei B, Tian Z, Gilcrease MZ, Huo L, Albarracin CT, Resatkova E, Zhang H, Sahin A, Chen J, Bu H, Abraham S, Wu Y. Invasive mammary carcinoma with neuroendocrine differentiation: histological features and diagnostic challenges. *Histopathology.* 2011;59:106-15.