



## VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de Preparaciones Virtuales por Internet

Del 1 al 31 de octubre de 2005



### UTILIDAD DEL ANTIGENO EPITELIAL ESPECÍFICO EN EL DIAGNÓSTICO DE DERRAMES MALIGNOS

María de La Vega\*, Agustín Rey\*, Miguel Limeres\*, Rosalba Suarez\*

\* Hospital de Gran Canaria Dr. Negrín ESPAÑA

#### Resumen

En Citología son cada vez mas frecuentes los derrames con células mínimamente atípicas, difíciles de diferenciar del mesotelio reactivo. Los tumores más conflictivos suelen ser adenocarcinomas bien diferenciados. Actualmente se recurre a una larga batería de anticuerpos para salir de dudas.

Este estudio pretende recoger nuestra experiencia con el antígeno humano epitelial específico (ESA), una glicoproteína de superficie, utilizada como marcador útil en el panel diagnostico de los mesoteliomas.

#### Introduccion

Las citologías provinientes de derrames pleurales son muestras cada vez más habituales en los laboratorios de Anatomía Patológica. En muchas de ellos aparecen células que llaman la atención por su morfología o por su forma de agruparse y que son difíciles de diferenciar del mesotelio reactivo. Las células más conflictivas suelen proceder de adenocarcinomas bien diferenciados.

Son muchos los intentos de encontrar un marcador inmunohistoquímico único que resuelva el problema, pero en la práctica diaria y obviando las técnicas de biología molecular, se recurre a una batería larguísima de anticuerpos, algo que suele estar limitado por los problemas de las muestras citológicas (limitación del material, problemas de preservación, fijación etc).

Se han publicado muchos trabajos sobre la utilidad de gran cantidad de marcadores inmunohistoquímicos (1-3). Este estudio pretende recoger nuestra experiencia con uno de ellos, el antígeno humano epitelial específico (ESA). El ESA es una glicoproteína de superficie, de 40 kD que reacciona con la mayoría de los tejidos epiteliales y prácticamente no lo hace con las células mesoteliales. Se le considera un marcador epitelial general útil en el panel diagnostico de los mesoteliomas

#### Material y Métodos

Se seleccionaron de forma retrospectiva todos los derrames pleurales y ascíticos del año 2004 a los que se les había realizado estudio inmunohistoquímico con anticuerpo anti ESA por alguna sospecha morfológica (leve atipia celular, gran densidad celular, hemorragia o marcada inflamación). Se descartaron los casos no valorables por artefacto técnico o escasa celularidad .

En total revisamos 50 muestras de los 559 derrames del año 2004 (294 líquidos pleurales y 265 líquidos ascíticos), lo que supone un porcentaje de líquidos problemáticos próximo al 9% (8,944%) . En ellos valoramos:

- ≠ los antecedentes neoplásicos de los pacientes (biopsias o citologías de tumores previos o síncronos) mediante la aplicación informática Patwin de Novasoft
- ≠ semicuantitativamente el porcentaje de células ópticamente sospechosas (menos del 10%, entre el 10 y el 50% y más del 50%)
- ≠ el porcentaje de células ESA positivas (menos del 10%, entre el 10 y el 50% y más del 50%).

En el estudio inmunohistoquímico se empleó la técnica estándar ABC con un inmunotendidor automático Horizon de Dako, utilizando el anticuerpo monoclonal NCL-ESA, comercializado por Novocastra, clona VU-1D9 y una dilución 1:50-1:100. En vez de la digestión con tripsina recomendada en los cortes de parafina se realizó un desenmascaramiento antigénico con buffer citrato.

Se utilizaron como controles de positividad, líquidos pleurales y ascíticos claramente neoplásicos, de pacientes diagnosticados de adenocarcinoma. En las muestras muy hemáticas se realizó previamente una rehidratación para lisar los hematíes.

Se consideraron positivas las células con tinción marrón de membrana y citoplasma.

## Resultados

Se estudiaron inmunohistoquímicamente 50 casos morfológicamente sospechosos. Dieciseis de ellos fueron ESA positivos (32 %) de los que catorce fueron diagnosticados de positivos y dos de sospechosos, entre ellos el único caso sin antecedentes neoplásicos del grupo. La mayoría pertenecían a mujeres (10) y eran líquidos ascíticos (10). La edad de este grupo osciló entre los 32 y los 87 años (media de 63). Siete fueron macroscópicamente rojizos o anaranjados (43%).

Sin neoplasia	mama	ovario	colon	pulmón	estómago	vejiga	carcinoma no filiado
1	3	1	1	1	1	1	6

Tabla1: antecedentes neoplásicos de los pacientes ESA positivos, distribución por tumores primarios.

Se ha contabilizado una vez un paciente que tenía 2 muestras.

Treinta y cuatro líquidos fueron ESA negativos, uno fue diagnosticado de linfoma y cuatro de sospechosos. Del total, 28 pacientes tenían diagnosticados tumores malignos previamente o de forma sincrónica con un predominio de varones (21 sobre 13) y de ascíticos (23 sobre 11). La edad de los pacientes osciló entre los 38 y los 88 años (media de 66). Diecinueve fueron macroscópicamente hemáticos, es decir, un 55%.

linfoma	colon	mama	pulmón	Primario no filiado	hepatocarcinoma	vejiga	próstata	Próstata + colon	Sin tumor
1	13	3	5	1	2	1	1	1	5

Tabla 2: Antecedentes neoplásicos de los pacientes ESA negativos, distribución por tumores primarios.

Se han contabilizado solo una vez los pacientes que tienen 2 muestras (4 en total)

Hemos observado que:

- ≪ La mayoría de las muestras en las que se hicieron estudios inmunohistoquímicos pertenecían a pacientes con antecedentes de neoplasia o con tumores diagnosticados de forma sincrónica a la toma de la muestra, principalmente en el grupo de líquidos ESA positivos.
- ≪ En los dos grupos predominaron los líquidos ascíticos que parecen ser los que nos han planteado más dudas morfológicas.
- ≪ Existe un claro predominio de mujeres en el grupo de los positivos y de hombres en los negativos. Esta distribución por sexos podría deberse al leve predominio de carcinomas de mama en los positivos que son tumores con gran tendencia a invadir serosas. Resulta llamativo el predominio de los cánceres de colon en los derrames ESA negativos.

Respecto a la tinción con ESA:

- ≪ En los casos positivos apreciamos una correlación de más del 80% entre el porcentaje de células sospechosas y el de células ESA positivas. En dos casos encontramos menos células positivas de las morfológicamente sospechosas y otro al contrario.
- ≪ En pacientes con carcinomas de colon y citologías celulares e inflamatorias hemos observado una tinción granular citoplasmática de células de aspecto macrofágico lo que nos hace pensar en la posibilidad de que sean macrófagos fagocitando restos epiteliales.

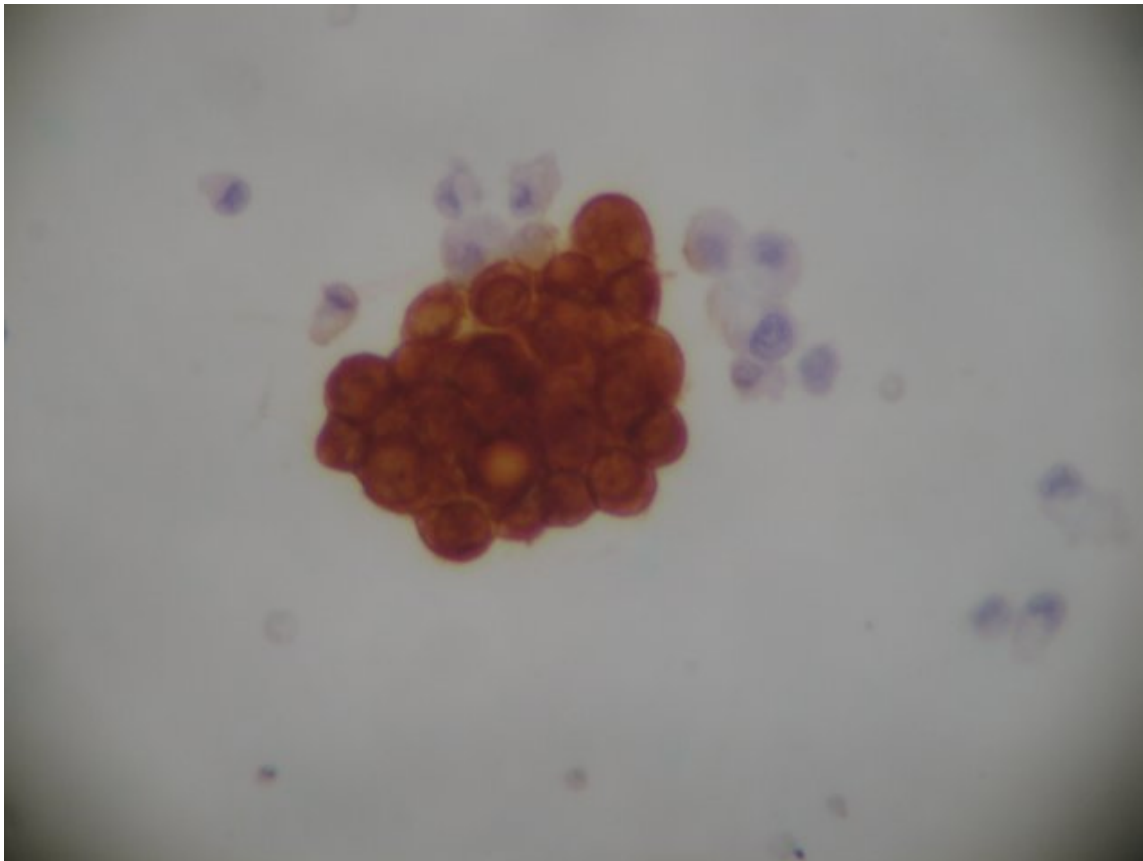


Figura 1 - Grupo de células tumorales ESA positivas

---

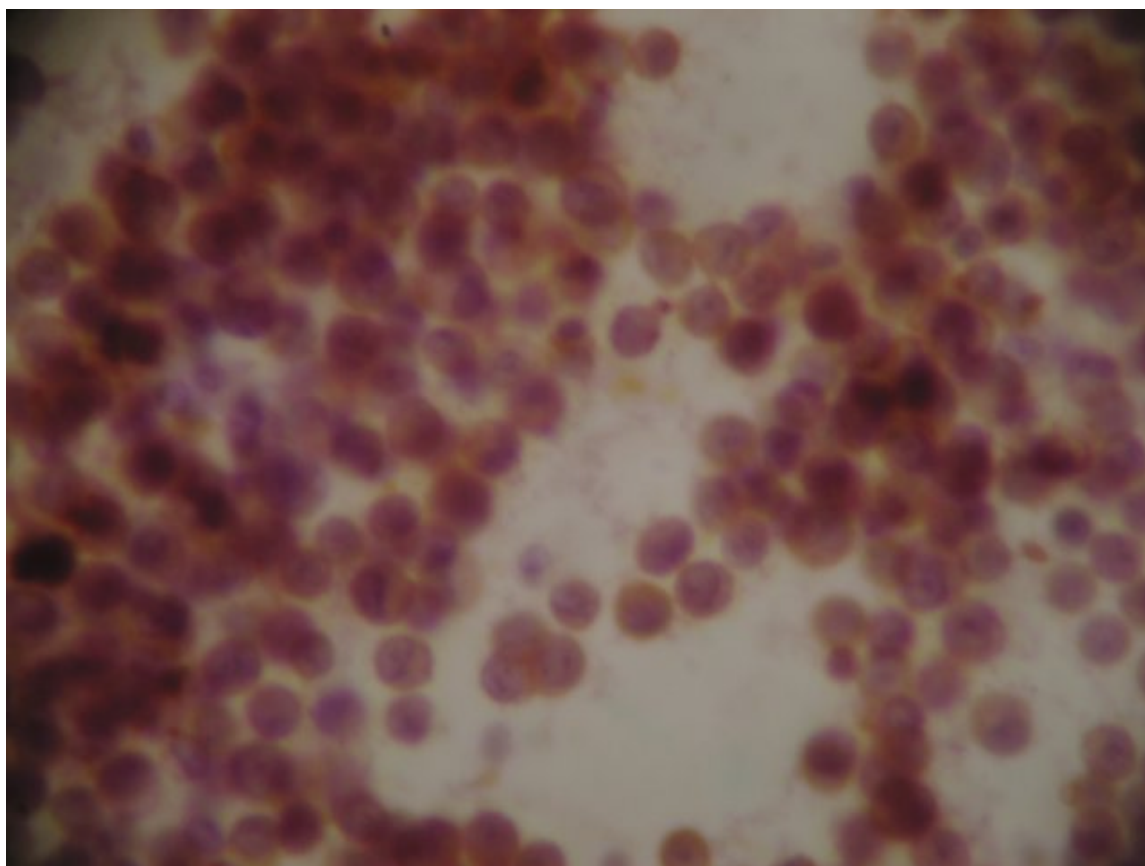


Figura 2 - Positividad difusa en células tumorales

---

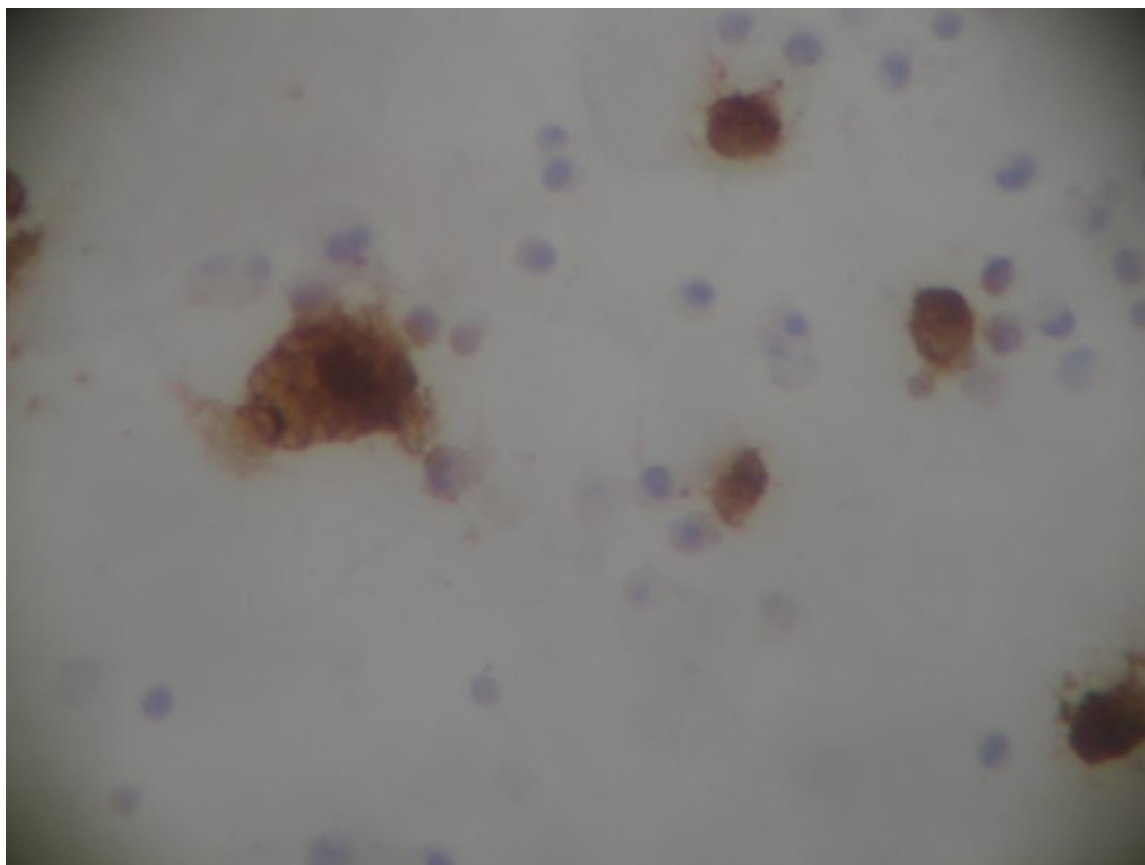


Figura 3 - Células de aspecto macrófágico ESA positivas

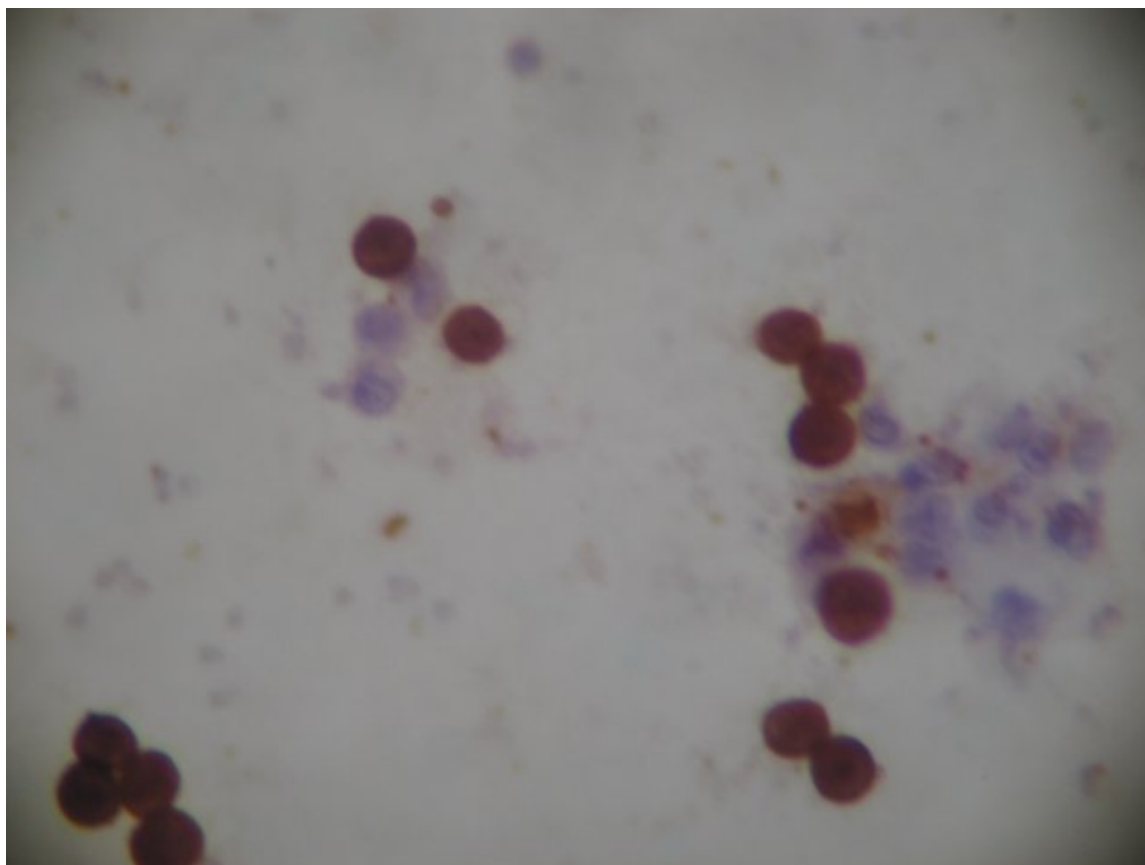


Figura 4 - Aisladas células ESA positivas.

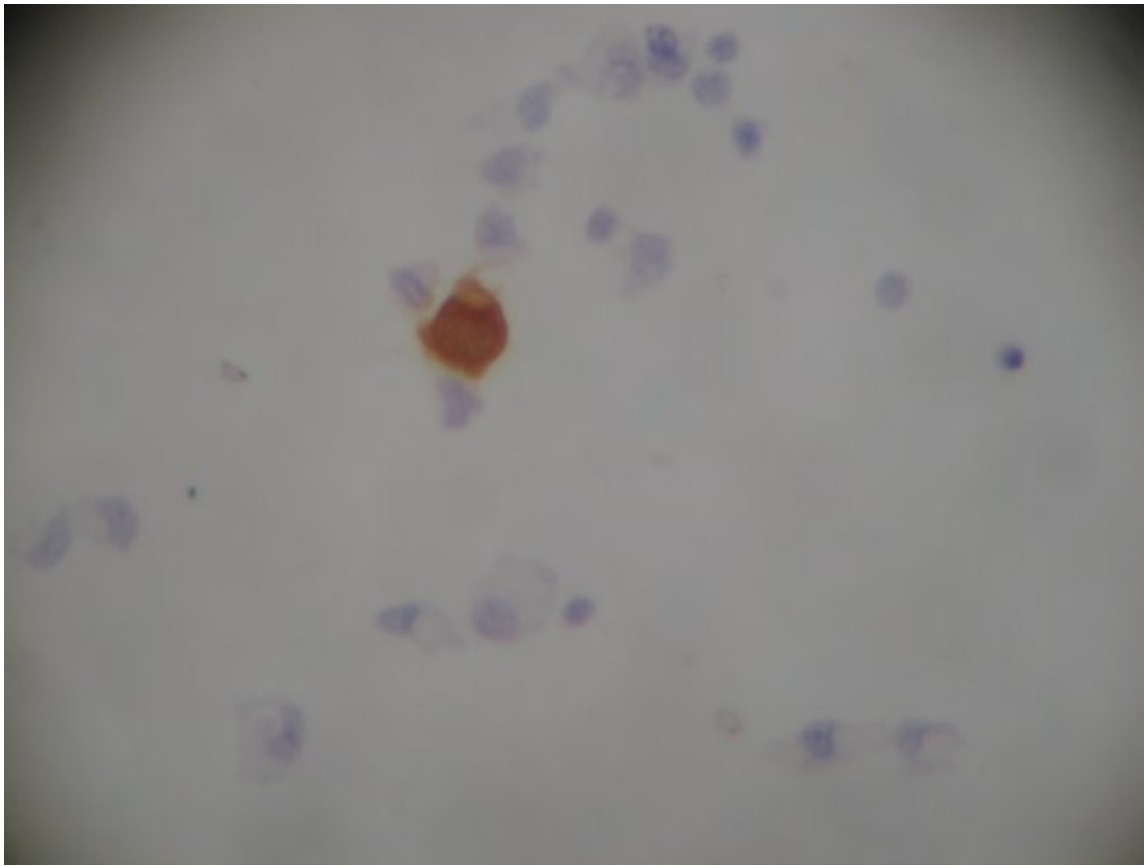


Figura 5 - Positividad en célula aislada

## Conclusiones

1. Cuando la muestra es morfológicamente positiva para malignidad, el ESA es útil para confirmar la naturaleza epitelial de las células malignas.
2. Cuando la muestra es celular y morfológicamente sospechosa el ESA nos ha ayudado a hacer un diagnóstico de positividad en más de un 30 % de los casos estudiados.
3. Cuando las células atípicas son escasas es útil para distinguirlas en un contexto de abundante celularidad mesotelial o inflamación y para corroborar un diagnóstico morfológico de sospecha de malignidad.
4. Más del 80% de los líquidos positivos mostraron correlación entre el porcentaje de células morfológicamente sospechosas y el de células ESA positivas.
5. El predominio de carcinomas de mama en el grupo de muestras positivas nos indica que este anticuerpo puede ser especialmente útil en derrames por esta neoplasia.
6. Sin duda el futuro lo definirán las nuevas técnicas de biología molecular (4), que ayudarán a reducir la dificultad diagnóstica de muchas muestras ópticamente conflictivas, pero mientras tanto consideramos que los marcadores epiteliales (5-6) y concretamente el ESA, constituyen una ayuda importante en la difícil tarea de distinguir células mesoteliales de células aisladas tumorales, escasamente atípicas.

## Bibliografía

- 1) Politi E, Kandaraki C, Apostolopoulou C, Kyritsi T, Koutselini H. Immunocytochemical panel for distinguishing between carcinoma and reactive mesothelial cells in body cavity fluids. *Diagn Cytopathol.* 2005 Mar; 32(3): 151-155.
- 2) Queiroz C, Barral-Netto M, Bacchi CE. Characterizing subpopulations of neoplastic cells in serous effusions. The role of immunocytochemistry. *Acta Cytol.* 2001 Jan-Feb; 45(1): 18-22.
- 3) Lozano MD, Panizo A, Toledo GR, Sola JJ, Pardo-Mindan J. Immunocytochemistry in the differential diagnosis of serous effusions: a comparative evaluation of eight monoclonal antibodies in Papanicolaou stained smears. *Cancer.* 2001 Feb 25; 93(1): 68-72.
- 4) Fiegl M, Massoner A, Haun M, Sturm W, Kaufmann H, Hack R, Krugmann J, Fritzer-Szekeres M, Grunewald K, Gastl G. Sensitive detection of tumour cells in effusions by combining cytology and fluorescence in situ hybridisation (FISH). *Br J Cancer.* 2004 Aug 2; 91(3): 558-563.
- 5) Davidson B, Risberg B, Kristensen G, Kvalheim G, Emilsen E, Bjamer A, Berner A. Detection of cancer cells in effusions from patients diagnosed with gynaecological malignancies. Evaluation of five epithelial markers. *Virchows Arch.* 1999 Jul; 435(1): 43-49.

6) Delahaye M, van der Ham F, van der Kwast TH. Complementary value of five carcinoma markers for the diagnosis of malignant mesothelioma, adenocarcinoma metastasis, and reactive mesothelium in serous effusions. Diagn Cytopathol. 1997 Aug; 17(2): 115-120.

Web mantenido y actualizado por el [Servicio de informática](#) uclm. Modificado: 01/10/2005 2:04:47