

CARCINOMA INDIFERENCIADO DE PÁNCREAS CON CÉLULAS GIGANTES TIPO OSTEOCLASTO: diagnóstico por punción guiada con ecoendoscopia

Autores

Daniela Speisky¹, Mariano Villarroel², Félix Vigovich¹, Alejandro Iotti¹, Teresa Adriana García³, Luciana Bella Quero⁴, Mariano Bregante⁵, María Teresa García de Dávila¹

¹ Departamento de Histopatología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

² Departamento de Gastroenterología, Unidad de Endoscopia Digestiva. Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

³ Departamento de Diagnóstico por Imágenes, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Departamento de Oncología, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

⁵ Departamento de Cirugía General, área biliopancreática, Hospital Británico, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Autor correspondiente

Daniela Speisky

Email: danispeisky@gmail.com

Tel: +54 (11)4309-6400 (int2406)

Tipo de Artículo: Caso clínico

Resumen

El carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes de tipo osteoclasto es un tumor raro que fue publicado con una gran diversidad de nombres que incluyeron al carcinoma pleomórfico, carcinoma de células gigantes, carcinoma sarcomatoide y carcinosarcoma, entre otros. Por dichas razones y por su baja frecuencia, los reportes de estos tumores son escasos y llevaron frecuentemente a la confusión con otras entidades que presentan células gigantes.

Presentamos el caso de una paciente con síndrome coledociano y una masa solido-quística pancreática, acompañada de múltiples lesiones hepáticas.

El estudio histológico del material obtenido por punción guiada con ecoendoscopia, evidenció una proliferación de células epitelioides atípicas, acompañadas de un componente fusocelular con marcado pleomorfismo y numerosas células gigantes multinucleadas de tipo osteoclasto. El componente epitelioides mostró positividad inmunohistoquímica con el coctel de queratinas y con citoqueratina 7. El componente fusocelular mostró co-expresión de citoqueratinas y vimentina. Las células gigantes de tipo osteoclasto fueron positivas con CD68. La proteína p53 se encontraba sobreexpresada en el componente neoplásico epitelial y fusocelular, siendo negativa en las células gigantes. Estos hallazgos permitieron el diagnóstico de carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes de tipo osteoclasto. Nuestro caso destaca la

eficacia de la punción guiada por ecoendoscopia y la importancia del examen morfológico e inmunohistoquímico en el diagnóstico de tumores pancreáticos de diferente estirpe, especialmente en estadios avanzados no pasibles de tratamiento quirúrgico.

Palabras clave:

Ecoendoscopia, tumor de células gigantes, carcinoma indiferenciado, células gigantes de tipo osteoclasto, páncreas.

Keywords:

Endoscopic ultrasound, Giant cell tumours, Undifferentiated Carcinoma, Osteoclastic Giant Cells, Pancreas.

Introducción

El carcinoma indiferenciado de páncreas con células gigantes de tipo osteoclasto (CICGO) es un tumor raro, que constituye menos del 1% de los tumores de dicha glándula. Sin embargo, su verdadera incidencia no está totalmente establecida debido a la gran diversidad de nombres con los que ha sido publicado, incluyendo: carcinoma pleomórfico, carcinoma de células gigantes, carcinoma sarcomatoide y carcinosarcoma, entre otros [1-3].

Morfológicamente son tumores que se definen por la presencia de células gigantes de tipo osteoclasto (CGO) no neoplásicas, que acompañan al componente carcinomatoso de dicho tumor. Estudios por inmunohistoquímica, moleculares y de ultraestructura, indicaron que el componente de células gigantes está constituido por histiocitos reactivos atraídos por las células neoplásicas del carcinoma [1]. Macroscópicamente se caracterizan por su gran tamaño, pudiendo alcanzar los 5 cm a 10 cm al momento del diagnóstico. Algunos pueden presentar crecimiento polipoide hacia la papila o hacia el conducto pancreático principal, o incluso degeneración quística [1,4].

La histogénesis de este tipo de tumor es controversial. En un principio se hipotetizó que podrían derivar de células acinares, mesenquimáticas o de células pluripotenciales precursoras. Sin embargo, en la actualidad está establecido su origen epitelial ductal y se lo incluyó como una variante del adenocarcinoma pancreático (ADCP) dentro de la clasificación de la OMS [1,5-7].

La presentación de este caso tiene como objetivo destacar la eficacia de la punción guiada con ecoendoscopia (EUS) en el estudio histopatológico de tumores pancreáticos de diferente estirpe, especialmente en estadios avanzados no pasibles de tratamiento quirúrgico.

Caso clínico

Paciente de género femenino de 67 años de edad, con antecedentes de diabetes de un año de evolución, que consultó a nuestra institución por diarrea de 2 meses de duración, pérdida de peso (9kg en 1 año) y prurito generalizado. Al examen clínico presentaba ictericia de piel y

mucosas, acolia y coluria. A la palpación se identificó una masa duro pétreo en hipocondrio derecho y epigastrio.

El examen de laboratorio reveló pruebas hepáticas con patrón colestásico asociado a un gran aumento del Ca 19.9 (72938 U/ml, VN: 3-27 U/ml) y leve incremento del CEA (14.8 ng/ml, VN: 1-5.2 ng/ml). El estudio por imágenes con ecografía, tomografía axial computada (TAC) y resonancia magnética (RMN) mostró una voluminosa lesión solidoquística en cabeza pancreática con extensión a cuerpo y cola, acompañada de múltiples imágenes hepáticas sugestivas de secundarismo (figuras 1A-1C). En la colangiografía se evidenció marcada dilatación de la vía biliar intra y extrahepática en relación a la formación expansiva descripta previamente (Figura 1D).

Se realizó una ecoendoscopia (EUS) biliopancreática y una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) para drenaje de la vía biliar. En la EUS, se identificó a nivel de la cabeza del páncreas una masa hipoecoica de ecotextura heterogénea, de 52 X 50 mm en contacto con el eje esplenoportal e invasión del colédoco distal (Figura 2). Se realizó punción aspiración con aguja fina (EUS-FNA) 22 G (Boston Scientific®, Massachusetts, USA), 3 pases, que se enviaron a patología. En la ERCP se evidenció la compresión extrínseca del bulbo duodenal y una papila abultada. Se intentó la canulación convencional sin éxito, por lo que se realizó precorte, observando una lesión polipoide que obstruía el colédoco. La misma se resecó con asa de polipectomía y se envió a patología (video 1 Para ver este video, haga clic aquí <https://ecancer.org/journal/14/1072-undifferentiated-carcinoma-withosteoclastic-giant-cells-of-the-pancreas-diagnosed-by-endoscopic-ultrasound-guided-biopsy>). Luego de unas semanas, el drenaje biliar se logró mediante “Maniobra de Rendezvous Percutáneo-Endoscópica”. Una vez lograda la canulación biliar, se colocó un stent metálico autoexpansible 10 x 80 mm parcialmente cubierto (Boston Scientific®, Massachusetts, USA). La paciente tuvo una mejora inicial, pero evolucionó con deterioro físico y funcional, por lo que inició tratamiento sintomático y falleció 3 meses luego del diagnóstico.

En el estudio histopatológico a partir del material fijado e incluido en parafina y coloreado con hematoxilina y eosina, se observó una proliferación neoplásica constituida por células con marcada atipia citológica dispuestas en cordones y glándulas (Figuras 3A y 3C). En sectores dicha lesión adquiría un patrón fusocelular con marcado pleomorfismo (Figuras 3B y 3D). Dicha neoplasia estaba acompañada por numerosas CGO (Figura 3E), extensas áreas de necrosis y hemorragia. También se identificó un componente epitelial de tipo carcinoma in situ. Las técnicas inmunohistoquímicas se realizaron sobre secciones histológicas de 3 micras mediante un sistema automatizado de acuerdo a las pautas del fabricante (Benchmark XT, Ventana). La Tabla 1 muestra el inmunoperfil de los distintos tipos celulares de dicha neoplasia y el anticuerpo monoclonal utilizado. En la población epitelioide se observó positividad intensa con el coctel de queratinas (panqueratina) y con citoqueratina 7 (Figura 4A). El componente fusocelular mostró coexpresión de citoqueratinas y vimentina (Figuras 4B y 4C) y negatividad con actina muscular lisa y proteína S100. Las CGO así como los histiocitos acompañantes fueron positivos con CD68 (Figura 4D). La proteína p53 estaba sobreexpresada en el componente neoplásico (epitelial y fusocelular) y era negativa en las CGO e histiocitos (Figuras 4E y 4F). El estudio histológico e inmunohistoquímico del material obtenido por punción guiada con EUS junto con la lesión polipoide resecada endoscópicamente, permitieron el diagnóstico de CICGO.

Discusión

El CIGGO es un tumor infrecuente, considerado en la actualidad una variante del ADCP [3,7]. Este tumor se caracteriza histológicamente por presentar un componente neoplásico epitelial y un componente no neoplásico constituido por CGO e histiocitos [7]. El interés en el estudio de los CIGGO radica en distintos aspectos. Por un lado son lesiones infrecuentes, que constituyen menos del 1% de los tumores pancreáticos. Este hecho asociado a que la mayoría de las publicaciones son reportes de casos únicos, hace que el conocimiento de su verdadera frecuencia sea inexacto [2,3,8].

Por otra parte, remarcamos el interés de este caso desde el punto de vista ecoendoscópico. Si bien el material de punción obtenido por EUS es limitado al compararlo con piezas quirúrgicas, en este caso nos resultó muy útil para la estadificación tumoral y el estudio histopatológico. Distintos reportes demostraron la eficacia de este método en el diagnóstico del CIGGO, con la ventaja de ser además menos cruento que la cirugía [1,9-12]. A nivel histopatológico, la superposición en la descripción del CIGGO con otros tumores pancreáticos con células gigantes, especialmente con el carcinoma anaplásico con células bizarras pleomórficas (CACBP) hace que la distinción entre ambos no siempre sea clara. Pese a que en los dos tumores el componente neoplásico está constituido por células epitelioideas y ahusadas con marcada atipia, las células gigantes son pleomórficas en el CACBP y de tipo reactivo en el CIGGO. La diferenciación entre ambas entidades es de gran importancia ya que poseen pronóstico diferente [5,7,13-16].

En el presente caso se pudo identificar una proliferación de glándulas atípicas, acompañadas de un componente fusocelular. Las células gigantes multinucleadas en toda la muestra eran de tipo osteoclasto y carecían de atipia citológica, por lo cual se clasificó a dicha lesión como CIGGO. Al igual que en otras series, la expresión de citoqueratina en el adenocarcinoma con coexpresión de vimentina en el componente pobremente diferenciado, apoya la idea de que el tumor posee un origen epitelial ductal con sectores de diferenciación mesenquimática. Contrariamente, la negatividad con marcadores epiteliales y positividad con CD68 en las CGO, sostienen su origen histiocítico. Dichas células se consideran de origen reactivo, ya que carecen de atipia y de mutaciones de K-ras y p53 como se observa en el componente adenocarcinomatoso [5].

El pronóstico del CIGGO no está totalmente esclarecido debido a los escasos reportes de este tipo tumoral. El comportamiento de estas lesiones es impredecible con supervivencia muy variable, que oscila desde unos pocos meses como en este caso, hasta los 15 años [2-5,7]. Se postula que su pronóstico sería mejor que el de los ADCP clásicos y el de los CACBP, con una supervivencia media reportada de 7,7 años comparada a la de los ADCP en donde la misma es mucho menor (1,6 años) [2, 4, 5].

Tampoco existen en la actualidad guías terapéuticas estandarizadas para el manejo de los CIGGO [3]. Distintos tratamientos han sido reportados, siendo la resección quirúrgica el de elección en estadios tempranos. También se reportaron casos de pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, con esquemas variables [3,17- 20]. Incluso, ha sido publicado un caso de CIGGO y metástasis hepática tratado con ablación con radiofrecuencia y quimioterapia [18]. Finalmente, basados en la experiencia de radiosensibilidad en tumores de

células gigantes óseas, se describió el uso de la radioterapia como posible tratamiento complementario [20, 21].

En nuestro caso, la paciente se encontraba en un estadio avanzado, con metástasis hepáticas múltiples y gran deterioro físico y funcional (ECOG 4), por lo cual no inició tratamiento oncoespecífico y falleció 3 meses luego del diagnóstico inicial.

Conclusión

El CICGO es un tumor pancreático raro que debe ser diferenciado del ADCP y de otros tumores que presenten células gigantes. Presentamos el caso de una paciente que por su estadio avanzado no era posible de tratamiento quirúrgico. Sin embargo dada la eficacia de la punción guiada con ecoendoscopia en conjunto con el examen morfológico e inmunohistoquímico, se pudo arribar al diagnóstico. Destacamos la importancia de estos métodos y del trabajo en equipos multidisciplinarios para el abordaje de las distintas lesiones pancreáticas.

Lista de Abreviaturas

CICGO: carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto.

CGO: células gigantes de tipo osteoclasto.

ADCP: adenocarcinoma pancreático.

VN: valor normal.

EUS: ecoendoscopia.

ERCP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

FNA: punción aspiración con aguja fina.

CACBP: carcinoma anaplásico con células bizarras pleomórficas.

Conflictos de interés

Mariano Villarroel, MD es consultor para Boston Scientific. Los demás autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la corrección del texto y aprobaron la versión final del documento. DS fue la encargada de la producción escrita. DS, MTD, AI y FV contribuyeron al diagnóstico histológico del caso. MV realizó los procedimientos endoscópicos (EUS,

ERCP) y editó el video que acompaña al manuscrito. MB realizó el acceso percutáneo a la vía biliar. AG evaluó las imágenes. LB contribuyó al manejo clínico y tratamiento de la paciente.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Olga Ocampo y a Patricia Farinoto por el soporte técnico y la realización de las técnicas de inmunohistoquímica.

Referencias

1. Reid MD, Muraki T, HooKim K, Memis B, Graham RP, Allende D, Shi J, Schaeffer DF, Singh R, Basturk O, Adsay V (2017) **Cytologic features and clinical implications of undifferentiated carcinoma with osteoclastic giant cells of the pancreas: An analysis of 15 cases.** *Cancer Cytopathol* 125, 563-575.
2. Moore JC, Hilden K, Bentz JS, Pearson RK, Adler DG (2009) **Osteoclastic and pleomorphic giant cell tumors of the pancreas diagnosed via EUS-guided FNA: unique clinical, endoscopic, and pathologic findings in a series of 5 patients.** *Gastrointest Endosc* 69, 162-6.
3. Moore JC, Bentz JS, Hilden K, Adler DG (2010) **Osteoclastic and pleomorphic giant cell tumors of the pancreas: A review of clinical, endoscopic, and pathologic features.** *World J Gastrointest Endosc* 2, 15-9.
4. Muraki T, Reid MD, Basturk O, Jang KT, Bedolla G, Bagci P, Mittal P, Memis B, Katabi N, Bandyopadhyay S, Sarmiento JM, Krasinskas A, Klimstra DS, Adsay V (2016) **Undifferentiated Carcinoma With Osteoclastic Giant Cells of the Pancreas: Clinicopathologic Analysis of 38 Cases Highlights a More Protracted Clinical Course Than Currently Appreciated.** *Am J Surg Pathol* 40,1203-16.
5. Jo S (2014) **Huge undifferentiated carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells.** *World J Gastroenterol* 20,2725-30.
6. Fukushima N, Hruban RH, Kato Y, Klimstra DS, Klöppel G, Shimizu M, Terris B (2010) **From Ductal adenocarcinoma variants and mixed neoplasms of the pancreas in WHO Classification of Tumours of the Digestive System**, 4rd edition Ed Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Lyon: IARC Press) 292-5.
7. Hruban RH, Adsay NV, Esposito I, Fukushima N, Klöppel G, Maitra A, Notohara K, Offerhaus GJA, Pitman MB, Zamboni G (2019) **From Pancreatic Ductal adenocarcinoma in WHO Classification of Tumours of the Digestive System**, 5th

edition Ed WHO Classification of Tumours Editorial Board (Lyon: IARC Press) 322-32.

8. Abid H , Gnanajothy R (2019) **Osteoclast Giant Cell Tumor of Pancreas: A Case Report and Literature Review**. *Cureus* **11**: e4710. DOI 10.7759/cureus.4710.
9. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S (1992) **Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease**. *Gastrointest Endosc* **38**,172–3.
10. Fujimoto T, Inatomi O, Mizuno R, Shintani S, Nishida A, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A (2018) **Anaplastic pancreatic cancer diagnosed with endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration showing hypervascular tumor: A case report**. *Medicine (Baltimore)* **97**,e13473.
11. Watanabe M, Miura H, Inoue H, Uzuki M, Noda Y, Fujita N, Yamazaki T, Sawai T (1997) **Mixed osteoclastic/pleomorphic-type giant cell tumor of the pancreas with ductal adenocarcinoma: histochemical and immunohistochemical study with review of the literature**. *Pancreas* **15**, 201-8.
12. Mancini EA, Gardner LL, Pollock WJ , Dowling EA (1985) **Osteoclastic giant cell tumor of the pancreas. Aspiration cytology, light microscopy, and ultrastructure with review of the literature**. *Diagn Cytopathol* **1**, 105-10.
13. Mannan R, Khanna M, Bhasin TS, Misra V, Singh PA (2010) **Undifferentiated carcinoma with osteoclast-like giant cell tumor of the pancreas: a discussion of rare entity in comparison with pleomorphic giant cell tumor of the pancreas**. *Indian J Pathol Microbiol* **53**, 867-68.
14. Maksymov V, Khalifa MA, Bussey A, Carter B, Hogan M (2011) **Undifferentiated (anaplastic) carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells showing various degree of pancreas duct involvement. A case report and literature review**. *JOP* **12**,170-6.
15. Loya AC, Ratnakar KS, Shastry RA (2004) **Combined osteoclastic giant cell and pleomorphic giant cell tumor of the pancreas: a rarity. An immunohistochemical analysis and review of the literature**. *JOP* **5**,220-4.
16. Ezenekwe AM, Collins BT, Ponder TB (2005) **Mixed osteoclastic/pleomorphic giant cell tumor of the pancreas: a case report**. *Acta Cytol* **49**, 549-53.
17. Sah SK, Li Y, Li Y (2015) **Undifferentiated carcinoma of the pancreas with osteoclast-like giant cells: a rare case report and review of the literature**. *Int J Clin Exp Pathol* **8**, 11785-91.

18. Bauditz J, Rudolph B, Wermke W (2006) **Osteoclast-like giant cell tumors of the pancreas and liver.** World J Gastroenterol **12**,7878-83.
19. Wakatsuki T, Irisawa A, Imamura H, Terashima M, Shibukawa G, Takagi T, Takahashi Y, Sato A, Sato M, Ikeda T, Suzuki R, Hikichi T, Obara K, Ohira H (2010) **Complete response of anaplastic pancreatic carcinoma to paclitaxel treatment selected by chemosensitivity testing.** Int J Clin Oncol **15**, 310-3.
20. Temesgen WM, Wachtel M, Dissanaik S (2014) **Osteoclastic giant cell tumor of the pancreas.** Int J Surg Case Rep **5**, 175-9.
21. Georgiou GK, Balasi E, Siozopoulou V, Tsili A, Fatouros M, Glantzounis G (2016) **Undifferentiated carcinoma of the head of pancreas with osteoclast-like giant cells presenting as a symptomatic cystic mass, following acute pancreatitis: Case report and review of the literature.** Int J Surg Case Rep **19**,106-8.

Leyenda de figuras

Figura 1: A) Tomografía computada en tiempo arterial. Múltiples quistes (flecha) que reemplazan al parénquima pancreático. B) Resonancia magnética en secuencia T1 sin contraste. Se evidencian imágenes focales hipointensas y otras de diferentes tamaños que son hiperintensas (flechas). C) En la secuencia T2, se constatan imágenes focales quísticas hiperintensas y otras que son heterogéneamente hiper e hipointensas concordantes con las imágenes descritas en B (flecha). D) En la colangiografía se constata la dilatación de la vía biliar con stop en la porción intrapancreática del colédoco y la desaparición del conducto de Wirsung por el reemplazo del parénquima pancreático por la lesión.

Figura 2: Ecoendoscopia (EUS). A) Masa hipoecoica heterogénea, de bordes irregulares, ubicada en la cabeza del páncreas. B) Obsérvese el extremo distal de la aguja de punción ingresando en la lesión tumoral (flecha amarilla).

Figura 3: Carcinoma indiferenciado con células gigantes de tipo osteoclasto coloreado con hematoxilina y eosina. A) Componente epitelioide de tipo adenocarcinoma acompañado de CGO (Flecha). B) Componente fusocelular del carcinoma. C, D y E) Mayor aumento de A y B. C) Adenocarcinoma, D) Componente fusocelular y E) CGO. Aumento original: 100X (A, B); 400X (C, D y E). Ref: CGO: células gigantes de tipo osteoclasto.

Figura 4: Técnicas inmunohistoquímicas. A) Positividad intensa con el coctel de queratinas (panqueratina) en el componente epitelioide y fusocelular del tumor. B y C) Mayor aumento del componente fusocelular en donde se identifica una coexpresión de panqueratina (B) y

vimentina (C). D) Positividad con CD68 en las CGO e histiocitos. E y F) Sobreexpresión de p53 en el componente neoplásico epitelial (E) y fusocelular (F).

Aumento original: 40X (A); 100 X (B, C, D, E, F). Ref: CGO: células gigantes de tipo osteoclasto.

Tabla

Table 1. Immunohistochemical expression of the different components of the tumour.

Ref: (-) negative staining; (+) positive staining. Mm : mouse monoclonal.

Antibodies	Neoplastic mononuclear component		Multinucleated giant cells
	Epithelioid cells	Spindle cells	
Cytokeratin Cocktail (AE1 & AE3; Cell Marque; Mm)	+	+	-
Cytokeratin 7 (OV-TL 12/30; Cell Marque; Mm)	+	+	-
Vimentin (V9; Cell Marque; Mm)	-	+	-
Smooth Muscle Actin (1A4; Cell Marque; Mm)	-	-	-
S100 (4C4.9; Cell Marque; Mm)	-	-	-
CD68 (Kp-1; Cell Marque; Mm)	-	-	+
p53 (DO7; Cell Marque; Mm)	+	+	-