

## **La punción aspiración con aguja fina (PAAF) en el diagnóstico de los tumores de los tejidos blandos**

Ricardo González-Cámpora

Hospital Universitario Virgen Macarena

Facultad de Medicina de Sevilla

### **Introducción**

Los tumores de partes blandas constituyen un grupo heterogéneo de lesiones que se clasifican en 9 grupos principales, según criterios histogenéticos (OMS 2002). Aunque en cada uno de ellos se consideran dos categorías biológicas básicas (benignas y malignas), en la mayoría también se describe una tercera denominada “de malignidad intermedia”, donde se recogen lesiones con agresividad local o que presentan metástasis muy ocasionales. En total, se incluyen aproximadamente 102 entidades bien definidas: 51 benignas, 19 de malignidad intermedia y 32 sarcomas. Es de destacar que en cada tipo tumoral específico con frecuencia existe uno o varios subtipos histológicos, por lo que el número total de cuadros morfológicos fácilmente sobrepasa los 150.

En lo referente a la incidencia y prevalencia nos encontramos con lesiones situadas en los dos extremos del espectro. Por un lado, hay lesiones benignas extraordinariamente frecuentes, (lipoma, angioma) y, en el otro extremo, tenemos a los sarcomas que, en conjunto, no sobrepasan el 1% de los tumores malignos. Por tanto, la proporción aproximada entre lesiones benignas y malignas es de 100/1.

### **Procedimientos diagnósticos en tumores de los tejidos blandos**

En los protocolos diagnósticos de los tumores de tejidos blandos, en principio, se contemplan cuatro procedimientos para la obtención del material.

1. **Biopsia escisional.** Se lleva a cabo en lesiones pequeñas (<2cm) y superficiales. Con ella se consigue la extirpación total de la lesión rodeada de un pequeño margen de tejido sano.

2. **Biopsia incisional.** Se realiza en lesiones grandes y permite la obtención de una muestra representativa. Es el procedimiento más utilizado, y el más deseado por los patólogos, ya que proporciona tejido suficiente para realizar estudios complementarios. Sus principales inconvenientes son las complicaciones intra y postoperatorias, la rotura de las barreras naturales (fascia, mioseptos, periostio) al crecimiento tumoral y el riesgo de diseminación tumoral. Por tanto, este tipo de biopsia puede comprometer de modo importante la cirugía posterior, al ser necesarias resecciones más amplias y aumentar el riesgo de secuelas.

3. **Biopsia con aguja gruesa (BAG).** Se lleva a cabo con aguja de calibre 18 y permite la obtención de uno o varios cilindros de tejido. En la actualidad es el procedimiento más recomendable para acceder a lesiones profundas o bien cuando se pretenda realizar cirugía conservadora; además, al presentar menos complicaciones que la biopsia incisional se puede realizar de modo ambulatorio.

4. **Punción aspiración con aguja fina (PAAF).** Se realiza con agujas del calibre 22 y permite la obtención de pequeñas muestras tisulares. Tiene la ventaja de ser un procedimiento rápido con escasos requisitos técnicos, posibilitar un diagnóstico inmediato y poder repetirse sin mayores dificultades para obtener muestras para estudios complementarios. Además, debido a que el trauma local es mínimo prácticamente no compromete el tipo de cirugía posterior. Los principales inconvenientes radican en la dificultad para obtener un aspirado idóneo y en su interpretación microscópica.

### **Punción aspiración con aguja fina**

Aunque en manos de expertos la eficacia de la PAAF en el estudio de los tumores de los tejidos blandos es totalmente superponible a la de la BAG, su uso no ha sido universalmente recomendado como método de diagnóstico inicial. Dos son las razones principales que se señalan para relegarla a un segundo plano:

1. Rechazo por parte del patólogo a emitir diagnósticos de gran responsabilidad (que pueden conllevar cirugía mutilante o quimioterapia intensiva) en un campo donde su experiencia es muy reducida. La baja incidencia de sarcomas, el elevado número de variedades histológicas y la ausencia de centros especializados que impartan docencia en este procedimiento diagnóstico son las causas que justifican esta actitud y por ello se aconseje el diagnóstico y tratamiento en centros especializados.

2. Factores inherentes a las propias lesiones. Entre estas caben señalar la escasez de células tumorales en aspirados muy duros o con marcada vascularización, la pérdida de patrones arquitecturales básicos, la heterogeneidad tumoral, la necesidad de realizar estudios especiales en muchos casos para llegar a un diagnóstico histogenético y la existencia de cuadros morfológicos confusos en los que no existe clara relación entre la morfología y el pronóstico, como sucede con las “pseudobenignidades” y pseudosarcomas.

Todos los inconvenientes señalados han conducido a que la asociación de directores de Anatomía Patológica y Patología Quirúrgica de los Hospitales Americanos haya relegado el uso de la PAAF a un segundo plano en diagnóstico de los sarcomas y la recomiende solo para confirmar recidivas y diagnosticar metástasis. Sin embargo, esto nos parece una simplificación excesiva, ya que las publicaciones sobre rentabilidad diagnóstica señalan que la PAAF es inferior a la de la BAG sólo en el tipaje histológico, no en la diferenciación entre lesiones benignas y malignas. Se ha señalado que las desventajas principales de la PAAF sobre la BAG son la escasez de material, que impide la realización de técnicas especiales, y la disociación celular, que no permite el reconocimiento de patrones arquitecturales. Pero estos inconvenientes tienen una importancia muy relativa, ya que mediante la PAAF con frecuencia se obtienen fragmentos tisulares que conservan la organización arquitectural, y se pueden concentrar las células para hacer bloques celulares que permitan estudios inmunohistoquímicos; además, como el procedimiento es rápido y no causa molestias excesivas, se pueden realizar aspiraciones adicionales para estudios moleculares, citogenéticos o de citometría.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que la mayoría de las lesiones de los tejidos blandos son tumores benignos o metástasis de carcinomas y melanomas y que salvo casos muy concretos (tumores infantiles y algunos pocos tumores del adulto) el tratamiento está en función de la localización anatómica y grado de malignidad tumoral. Por tanto, la decisión terapéutica final no descansa exclusivamente en el diagnóstico histológico sino en una correlación estrecha de datos clínicos, radiológicos y morfológicos.

A pesar de las reticencias al uso de la PAAF, el número de publicaciones que aparece cada año no para de ir en aumento desde los años 80 y, en la actualidad, se dispone de criterios citológicos bien definidos que permiten el diagnóstico correcto de las lesiones benignas y malignas más comunes o mejor caracterizadas (tabla 1)

<b>PAAF de tumores de los tejidos blandos</b>	
<b>Lesiones bien caracterizadas</b>	
<b>Benignas</b>	<b>Malignas</b>
Lipoma	Fibrohistiocitoma maligno
Schwannoma	Liposarcoma
Mixoma	Leiomioma
T. Desmoide	Sarcoma sinovial bifásico
Fascitis nodular	Rabdomiosarcoma
Miositis proliferativa	Sarcoma alveolar
Fascitis proliferativa	Neuroblastoma
	Progonoma melanótico

Tabla 1. Lesiones bien caracterizadas en tumores de los tejidos blandos

Nosotros consideramos que la PAAF es un método extremadamente útil en el diagnóstico de los tumores de los tejidos blandos y que debe ser utilizada en el estudio inicial de todas las lesiones superficiales (benignas y malignas), ya que por su eficacia y rapidez permite obtener en muy poco tiempo una idea bastante fidedigna sobre la naturaleza de la lesión y planificar la siguiente actuación. En las lesiones profundas y en los tumores infantiles, es aconsejable el uso de la BAG, conjuntamente con una PAAF o un extendido citológico procedente del cilindro, ya que ambos métodos proporcionan informaciones complementarias (los detalles nucleares se ven mejor en las extensiones, mientras que la organización arquitectural es más patente en los cortes tisulares). La BAG puede utilizarse también en aquellos casos en que los aspirados citológicos no han sido diagnósticos, bien por la dificultad en obtener células o bien porque el material aspirado no muestre signos concluyentes ni orientativos de una determinada lesión. En la figura 1 recogemos el procedimiento diagnóstico en función de la sospecha clínica, localización del tumor y la distribución del material para el estudio completo del tumor.

#### **Aproximación al diagnóstico citológico**

En principio, en el estudio de los aspirados citológicos seguimos las mismas pautas que en el estudio histológico; es decir, tratamos de integrar los hallazgos clínicos, radiológicos y morfológicos (figura 2).

Debido al escaso número de hallazgos citológicos y arquitecturales relevantes y a la gran cantidad de cuadros histológicos existentes, creemos que el enfoque citológico inicial debe ir orientando al reconocimiento de patrones morfológicos básicos.

Por tanto, nuestra primera consideración es tratar de encuadrar el extendido citológico en uno de 5 patrones básicos, definidos por la morfología celular o las características del estroma. De este modo dirigimos nuestra atención hacia una serie concreta de lesiones. Posteriormente, buscamos hallazgos citológicos o arquitecturales que permitan orientar con más precisión la lesión. Algunos de estos hallazgos son de gran relevancia diagnóstica (i.e, lipoblastos atípicos en liposarcomas mixoides, rabdomioblastos atípicos en rabdomiosarcomas, cristales PAS + en el sarcoma alveolar, celularidad bifásica en

sarcoma sinovial) mientras que otros son simplemente orientativos (i.e, glucógeno intracitoplásmico en tumores de células redondas se puede observar en sarcomas de Ewing/neuroepitelioma periférico, rbdomiosarcomas y neuroblastomas; pigmento melánico podemos encontrarlo en sarcomas de células claras, progonoma melanótico y metástasis de melanoma; empalizadas nucleares pueden encontrarse en schwannomas,

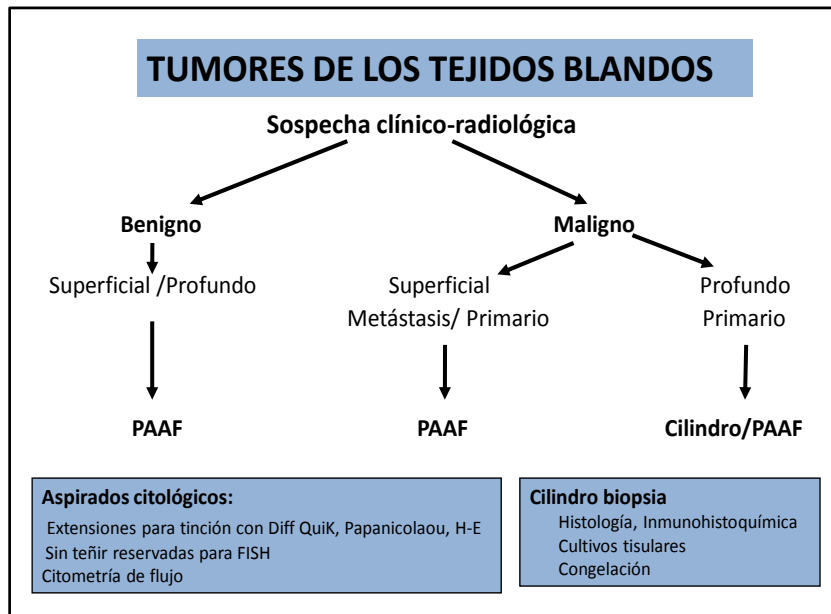


Figura 1. Procedimientos diagnósticos en tumores de los tejidos blandos

sarcomas de vainas neurales y tumores del estroma gastrointestinal; rosetas se advierten en neuroblastomas y neuroepiteliomas periféricos y, remolinos en dermatofibrosarcomas y fibrohistiocitomas malignos pleomorfos); por último, existen otros signos con muy escasa relevancia diagnóstica “per se” pero que evaluados dentro del contexto clínico y radiológico proporcionan la clave diagnóstica (i.e, la existencia de extendidos hipocelulares con colágeno y escasas células fusiformes sin atipia procedentes de una masa en la pared anterior del abdomen en mujer joven que ha dado a luz recientemente es muy indicativa de tumor desmoide abdominal).

Una vez determinados el patrón básico y las características citológicas y arquitecturales de la lesión revisamos los datos clínicos y radiológicos y tratamos de definir la benignidad o malignidad de la lesión (tabla 3) y, en el supuesto de este último, precisar el grado de malignidad tumoral.

### Información clínica y radiológica

Entre los datos clínicos del paciente tiene especial importancia diagnóstica la edad del paciente, la localización de la lesión, el tiempo de evolución y los síntomas asociados a la masa tumoral (dolor, impotencia funcional, o secundarios a compresión extrínseca o infiltración de órganos).

Existe una serie de tumores que prácticamente son exclusivos de la edad infantil (neuroblastoma, fibrosarcoma infantil, progonoma melanótico, rbdomiosarcoma botriodes), mientras que otros, por el contrario, son prácticamente excepcionales (liposarcoma mixoide, sarcomas pleomorfos). Cuando se relaciona la edad del paciente

con el patrón morfológico se advierte que los tumores de células redondas se presentan principalmente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, los tumores pleomorfos y mixoides en adultos de edad avanzada, y los tumores de células fusiformes y de células poligonales en adultos jóvenes o de edad media.

La localización precisa es también muy importante: en las extremidades hay tumores

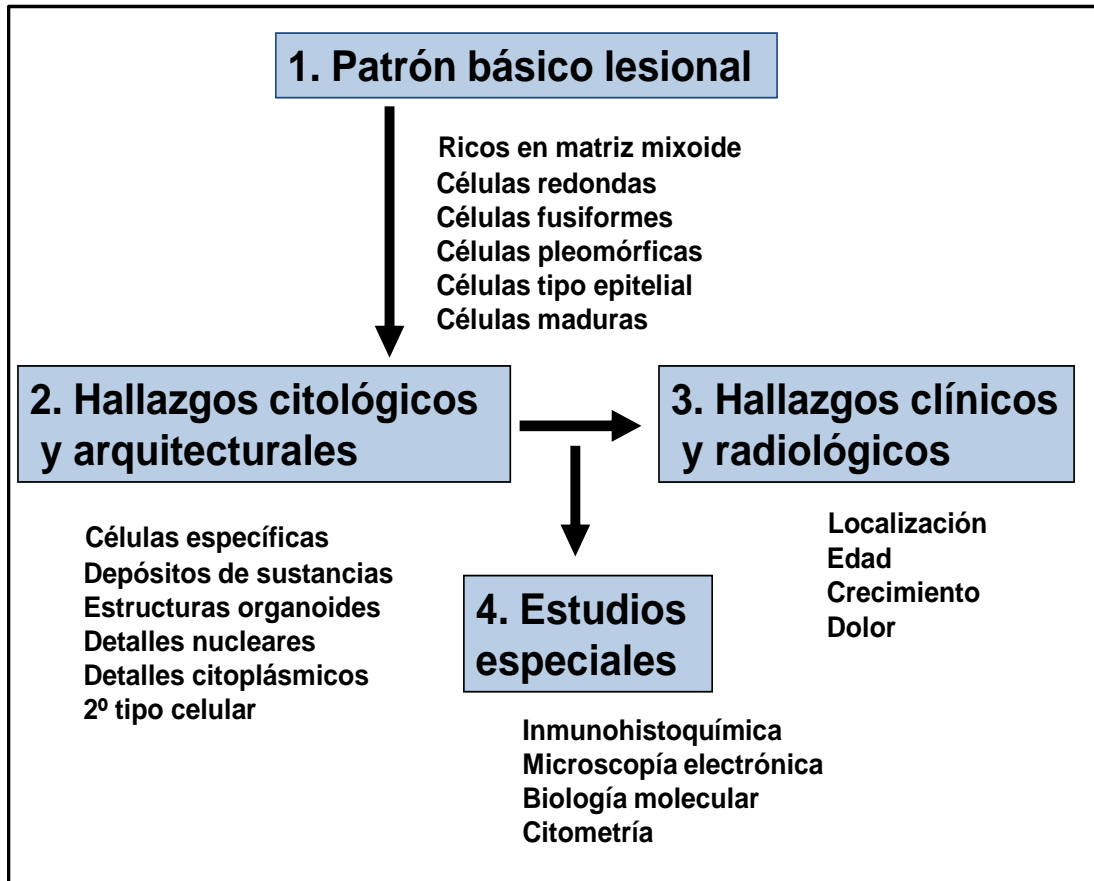


Figura 2. Aproximación al diagnóstico citológico

que asientan preferentemente en las partes distales (sarcoma epitelioides, sarcoma alveolar, sarcoma sinovial) o proximales (liposarcoma mixoide, condrosarcoma mixoide extraesquelético, fibrohistiocitoma maligno pleomorfo); otros, en cambio, tienen predilección por vísceras huecas u orificios (rabdomyosarcoma botrioides), cabeza y cuello (rabdomioma, fibromatosis, schwannoma, rabdomyosarcoma embrionario), tronco (dermatofibrosarcoma, neuroepitelioma periférico, lipoma), retroperitoneo (liposarcoma bien diferenciado, liposarcoma dediferenciado) o cavidad abdominal (tumor del estroma gastrointestinal). Desafortunadamente, en muchos tumores la localización puede ser extremadamente variada.

La presencia de dolor suele indicar compromiso neural (schwannoma y sarcoma neural) pero también es común en el tumor glómico, angioliopoma, leiomioma vascular y fascitis nodular.

Hallazgos citológicos y arquitecturales en tumores de los tejidos blandos	
Lipoblastos atípicos	Células estrelladas
Rabdomioblastos atípicos	Melanina
Inclusiones cristalinas PAS+	Matriz metacromática
Glucógeno	Capilares plexiformes
Inclusiones nucleares	Patrón bifásico
Núcleos afilados	Rosetas
Núcleos doblados en anzuelo	Cuerpos de Verocay
Núcleos con extremos romos	Patrón en remolino
Células tipo ganglionar	Patrón fasciculado

Tabla 2. Hallazgos citológicos y arquitecturales en tumores de los tejidos blandos

La forma de crecimiento también debe ser tomada en consideración; por lo general, los tumores benignos crecen lentamente mientras que los malignos lo hacen con rapidez. No obstante, algunas lesiones reactivas crecen inicialmente muy rápido para luego estabilizarse o regresar (fascitis nodular).

Los estudios radiológicos proporcionan información sobre localización (visceral, superficial, profunda, intramuscular), relación con el paquete vásculo-nervioso, naturaleza del tejido tumoral (grasa, líquido) y relación con el hueso. Las lesiones superficiales generalmente son benignas o corresponden a metástasis de carcinomas o melanomas, mientras que las profundas, intramusculares, viscerales y retroperitoneales suelen ser malignas (sarcomas).

#### **Grado de malignidad en citología**

En lo referente al grado de malignidad de los sarcomas es necesario señalar que no se puede aplicar ninguno de los sistemas recomendados en el estudio histológico (FNCLCC, NCI) pero sí es posible obtener una idea bastante aproximada de la agresividad del sarcoma (alto grado vs. bajo grado) teniendo en consideración las características del fondo de la extensión, grado de celularidad, diferenciación celular y pleomorfismo nuclear (tabla 4).

Es preciso recordar que, al igual que sucede con las BAG, un diagnóstico de sarcoma de bajo grado no descarta una lesión de mayor agresividad, debido a la heterogenidad que presentan algunos tumores.

#### **Técnicas especiales**

Al igual que sucede en otros campos de la Patología, para alcanzar un diagnóstico histogenético específico (sarcoma, carcinoma, melanoma o linfoma) o tipificar con exactitud una lesión con frecuencia hay que recurrir al uso de técnicas especiales, tales como la inmunohistoquímica, biología molecular o microscopía electrónica. En la actualidad, la más rápida, versátil (extensiones citológicas, cortes tisulares, bloques celulares) y fácil de realizar por la estandarización del proceso y gran diversidad de

anticuerpos primarios es la inmunohistoquímica. En los tumores de los tejidos blandos es especialmente útil en la tipificación histogenética de lesiones de células fusiformes,

<b>Criterios de benignidad y malignidad</b>		
	<b>Benigno</b>	<b>Maligno</b>
<b>RADIOLOGÍA</b>		
Tamaño	Pequeño	Grande
Contorno tumoral	Circunscrito	Infiltrante
Superficial/Profundo	Superficial	Profundo
<b>CITOLOGÍA</b>		
Grado de celularidad	Discreta-moderada	Moderada-abundante
Cohesión celular	Marcada	Escasa
Núcleo	Uniforme, cromatina abierta o vesicular	Pleomorfo, cromatina grumos gruesos,
Actividad mitótica	Escasa o ausente	A menudo presentes
Necrosis	Ausente	Frecuente
<b>CLÍNICA</b>		
Crecimiento	Lento	Rápido

Tabla 3. Criterios de benignidad y malignidad tumoral

pleomorfas, poligonales y redondas. En la tabla 5 se recogen los anticuerpos más comúnmente utilizados en función de los distintos patrones morfológicos.

<b>Grados de malignidad en Citología</b>		
	<b>Bajo grado</b>	<b>Alto grado</b>
Fondo de la extensión	Limpio	Limpio/sucio
Celularidad	Escasa-moderada	Moderada- abundante
Diferenciación celular *	Buena	Moderada-escasa
Pleomorfismo nuclear	Leve-moderado	Moderado-marcado
Mitosis	Ausentes	A veces, presentes

\* Diferenciación celular: parecido a células del tejido normal precursor

Tabla 4. Grados de malignidad tumoral en citología

Las técnicas de Biología Molecular, tanto la PCR como el FISH, pueden realizarse en material procedente de aspirados con aguja fina. El método de FISH es especialmente útil en el diagnóstico citológico ya que permite la visualización de núcleos enteros y no zonas parciales, como sucede en los cortes histológicos. Las sondas utilizadas son de tres tipos principales (centroméricas, de fusión y de rotura -break apart o split-); las primeras permiten identificar variaciones numéricas de cromosomas y las otras dos reconocen traslocaciones, deleciones o amplificaciones de un determinado gen. En la tabla 5 se recogen las sondas comercializadas con mayor rentabilidad diagnóstica. Aunque algunos autores han pretendido señalar a la Biología Molecular como prueba irrefutable que determina el diagnóstico histogenético, debemos indicar que, por ahora, el “gold standard” en tumores de los tejidos blandos continúa siendo el estudio morfológico convencional y la correlación clínicopatológica. Cada día son más numerosas las excepciones a alteraciones moleculares consideradas inicialmente como

<b>Técnicas especiales en el estudio de tumores de los tejidos blandos</b>	
<b>Inmunohistoquímica</b>	<p>Tumores de células fusiformes y pleomorfas: AML, Desmina, S-100, AME, CD34</p> <p>Tumores de células poligonales: CD34, CD31, S-100, Sinaptofisina, CK</p> <p>Tumores de células redondas: CK, ALK, AME, CD99, WT1, AML, Desmina. Miogenina, Sinaptofisina</p>
<b>Biología Molecular</b>	<p>Sondas break apart: SYT (sarcoma sinovial), CHOP (liposarcoma mixoide), EWS (neuroepitelioma periférico/sarcoma de Ewing, Tumor desmoplásico de células redondas, sarcoma de células claras, liposarcoma mixoide), ETV6 (fibrosarcoma infantil); FKHR (rabdomiosarcoma alveolar), FUS (sarcoma fibromixoide de bajo grado, fibrohistiocitoma angiomatoide)</p>
<b>Microscopía electrónica</b>	
<b>Citometría de flujo</b>	

Tabla 5. Técnicas especiales en el estudio de tumores de los tejidos blandos

diagnósticas de un determinado tipo tumoral. El ejemplo más representativo lo tenemos con el gen *EWS*. Al principio, se consideró que la traslocación del gen *EWS* era diagnóstica y exclusiva de sarcoma de Ewing/Neuroepitelioma periférico, y se producía siempre con el gen *FLI* (*EWS/FLI*)1. Hoy sabemos que este gen no solo puede aparecer fusionado con otros genes (*ERG*, *ETVI*, *EIAF*) en este mismo sarcoma sino que también lo está en otras neoplasias con otros genes diferentes: *TEC*- condrosarcoma



mixoide extraesquelético-, *AFT1*- sarcoma de células claras, *WT1*-tumor desmoplásico de células redondas-, *DDIT3*-liposarcoma mixoide. En el histiocitoma fibroso angiomatoide el gen *ATF1* puede aparecer fusionado indistintamente con el *EWS* o con el *FUS*, siendo la fusión *EWS/ATF1* molecularmente similar a la del sarcoma de células claras.

La microscopía electrónica también permite el reconocimiento histogenético de las lesiones pero su uso ha sido desplazado por las técnicas de inmunohistoquímica por su mayor rapidez. No obstante, es especialmente útil en el diagnóstico del mesotelioma, y en el diferencial con tumores secundarios.

La citometría de flujo se utiliza en el estudio de las neoplasias hematopoyéticas. En los tejidos blandos prácticamente se usa para la determinar el grado de aneuploidía en neuroblastomas y rhabdomyosarcomas.

### **Informe y diagnóstico final**

El informe citológico final debe situar al tumor estudiado dentro de una de las tres siguientes categorías: benigno, maligno e indeterminado (no conclusivo). En esta última se incluyen aspirados insuficientes (ausencia de material, necrosis marcada, artefactos técnicos), aspirados en los que es imposible determinar si el tumor es un sarcoma, un carcinoma, un linfoma o un melanoma y, también, aquellos en los que no se puede precisar si la tumoración es benigna o maligna. Siempre que sea posible es aconsejable emitir un diagnóstico histogenético y el grado de malignidad en los sarcomas (alto grado vs. bajo grado).

### **Errores frecuentes y limitaciones del método**

Debemos tener presente que en la pauta diagnóstica señalada es posible encontrar excepciones a la norma, tanto en terreno morfológico como clínico-radiológico, que pueden inducir al error o a no poder encuadrar definitivamente la lesión. Por un lado, hay lesiones benignas que pueden ubicarse en el seno de las masas musculares (mixoma intramuscular, hamangioma intramuscular y tumor desmoide), mediastino o retroperitoneo (schwannoma), tener un crecimiento infiltrante en vez de expansivo (angioma intramuscular, lipoma intramuscular) y mostrar marcado bizarrismo nuclear (lipoma pleomorfo), Por otro lado, las lesiones malignas también pueden tener un cuadro morfológico monomorfo (sarcoma de Ewing), mostrar escasa atipia nuclear asociada (sarcoma alveolar, sarcoma epiteliode, sarcoma de células claras), bajo índice de proliferación (sarcoma fibromixoide de bajo grado), y presentar una localización superficial y contorno circunscrito (mixofibrosarcoma).

En la interpretación de los hallazgos citológicos y arquitecturales es preciso tener en consideración ciertas peculiaridades a la hora de interpretar los extendidos citológicos. Por ejemplo, algunos aspirados son muy escasos y contienen muy poco material por más que repitamos la punción; en otros, los cambios citológicos son tan poco relevantes que a veces resulta difícil determinar si estamos ante una lesión benigna o maligna de bajo grado; por último, también podemos encontrarnos aspirados que pueden encuadrarse en dos o más de los patrones morfológicos señalados (i.e., sarcoma sinovial, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma infantil). También hay que tener presente que ciertos cambios reactivos pueden confundirnos e inducirnos a emitir diagnóstico erróneo de malignidad. En este sentido, es de señalar que la presencia de nucléolos prominentes no es signo de malignidad sino de marcada síntesis proteica, por lo que puede ser muy llamativo en lesiones reactivas (fascitis nodular, tejido de granulación) y pequeño o poco relevante en las malignas (liposarcoma mixoide, mixofibrosarcoma de bajo grado). El pleomorfismo y atipismo celular también puede ser fuente de error ya

que existen lesiones benignas con marcado pleomorfismo (lipoma pleomorfo) y malignas que tienen aspecto banal y monomorfo (sarcoma fibromixóide de bajo grado o liposarcoma bien diferenciado tipo lipoma). La presencia de lipoblastos o de rhabdomioblastos debe ser evaluada dentro del contexto clínico de la lesión, ya que este tipo de células se pueden encontrar en procesos atróficos (atrofia grasa) o reparativos (regeneración muscular). Pero sin lugar a dudas, el cuadro morfológico que más comúnmente se confunde con un sarcoma, si no se tienen en consideración los datos clínicos y morfológicos señalados, es la fascitis nodular y lesiones afines del tejido fibro/miofibroblástico, ya que con frecuencia contienen células aumentadas de tamaño, a veces multinucleadas, núcleos agrandados con uno o varios nucléolos prominentes y ocasionales figuras de mitosis.

Por tanto, es necesario insistir en que la interpretación morfológica debe estar en consonancia con las características clínicas de la lesión, ya que cuadros morfológicos semejantes en localizaciones y edades distintas tienen diagnósticos completamente diferentes; i.e., el lipoma pleomorfo puede tener el bizarrismo característico de los liposarcomas pero es casi exclusivo de la región posterior del cuello.

### 1. Tumores ricos en matriz mixóide

Los tumores ricos en matriz mixóide tienen una consistencia blanda y cuando se aspiran se obtienen variable cantidad de material viscoso o gelatinoso. En las extensiones citológicas la matriz mixóide tiene coloración verdosa pálida más o menos uniforme cuando se tiñe con el método del Papanicolaou y casi transparente cuando se colorea con hematoxilina y eosina; en cambio, es muy evidente y toma una coloración rosa-violeta

<b>Tumores ricos en matriz mixóide</b>	
<b>Benignas</b>	<b>Malignas</b>
Fascitis nodular	Liposarcoma mixóide
Fascitis y miositis proliferativa	Mixofibrosarcoma
Mixoma intramuscular	Condrosarcoma mixóide extraesquelético
Mixoma yuxtaarticular	Sarcoma fibromixóide de bajo grado
Mixolipoma	Sarcoma fibroblástico acral mixoinflamatorio
Lipoblastoma	Rabdomiosarcoma embrionario
Neurofibroma	Variantes mixóides de otras formas de sarcomas:
Ganglion	Dermatofibrosarcoma protuberans
Quistes periarticulares y de bursas	Leiomiomasarcoma
	Sarcoma sinovial, etc.

Tabla 6. Tumores primarios ricos en matriz mixóide

cuando se tiñe con el método de Diff Quick; la tonalidad violeta (metacromasia) está en función de la cantidad de radicales glucosaminoglicanos sulfatados, y es máxima en lesiones con la matriz condroide o cordoide. El estroma mixóide puede aparecer

formando parte de fragmentos tisulares o bien como una capa muy fina extendida más o menos uniformemente por toda la extensión. La cantidad de células tumorales presentes varía notablemente de unos casos a otros pero, en general, suele ser escasa.

En la tabla 6 se recogen las lesiones primarias principales que pueden presentar abundante matriz mixoide y en la figura 3 se señalan los hallazgos citológicos de las formas tumorales más representativas.

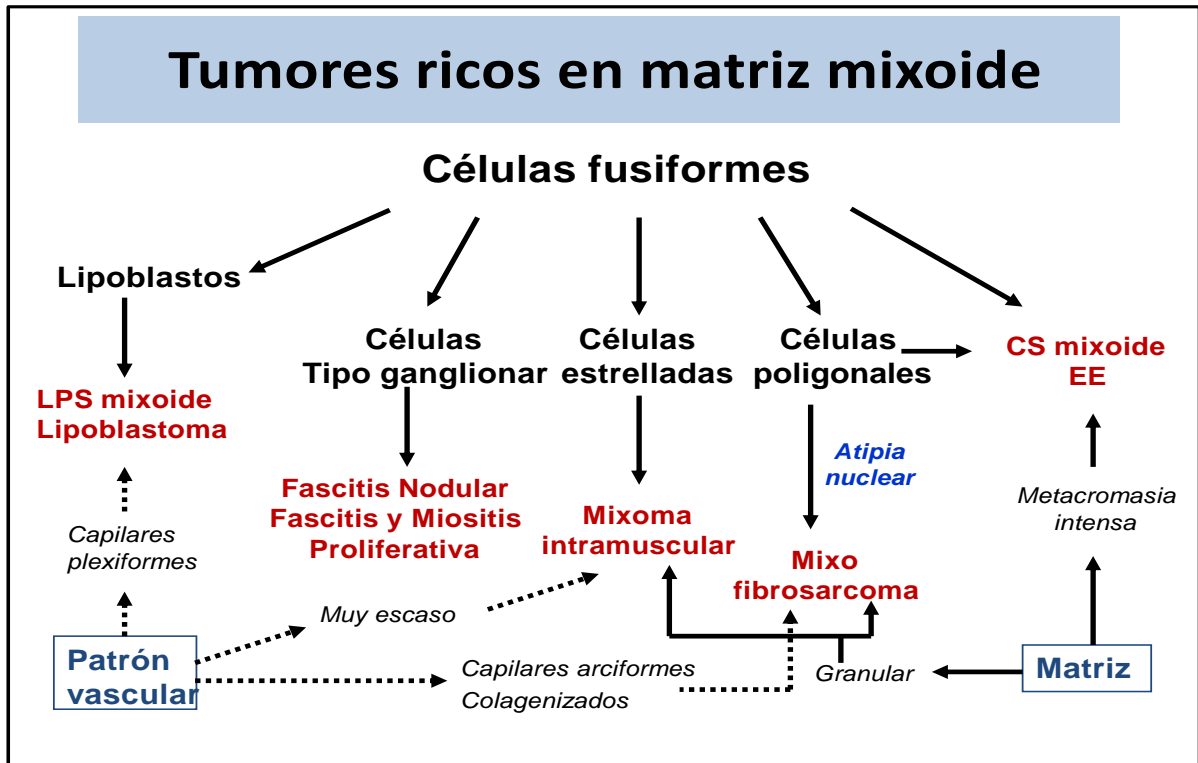


Tabla 6. Principales tumores primarios ricos en matriz mixoide

La mayoría de las lesiones están compuestas por células fusiformes pero en algunas podemos encontrarnos otra celularidad que nos puede ayudar a orientar el diagnóstico; por ejemplo, la presencia de lipoblastos es muy característica de liposarcoma mixoide o lipoblastoma; las células ganglionares nos sugiere un proceso reactivo miofibroblástico, tipo fascitis nodular o la miositis proliferativa, y las de células estrelladas o triangulares, un mixoma intramuscular. Otros hallazgos tales como atipia nuclear, metacromasia de la matriz y patrón vascular son también muy importantes, particularmente cuando se combinan con los hallazgos señalados. En este sentido, el liposarcoma mixoide es una lesión con vascularización plexiforme característica; el mixofibrosarcoma combina células poligonales y fusiformes con variable grado de atipia nuclear, matriz granular con escasa metacromasia y vasos capilares curvilíneos y colagenizados; el condrosarcoma mixoide extraesquelético puede estar formado por células fusiformes o poligonales inmersas en una matriz con marcada metacromasia y el mixoma intramuscular, además de contener escaso número de células sin atipia nuclear, tienen matriz granular y muy escasa vascularización. En la tabla 7 se recogen los hallazgos citológicos principales en el diagnóstico diferencial citológico de sarcomas ricos en matriz mixoide

<b>Diagnóstico diferencial de los principales sarcomas ricos en matriz mixoide</b>				
	<b>Mixofibro-sarcoma de bajo grado</b>	<b>Condro sarcoma mixoide EE</b>	<b>Liposarcoma mixoide</b>	<b>Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio acral</b>
Localización	Superficial EE proximales, tronco	Profundo EE II proximales	Profundo EEII proximales	Superficial EE distales
Celularidad	Escasa Poligonal, fusiforme Pseudolipoblastos	Abundante Poligonal, fusiforme	Escasa-Moderada Fusiforme Lipoblastos	Abundante Fusiforme, poligonal Pseudolipoblastos
Núcleos	Escaso pleomorfismo	Escaso pleomorfismo	Escaso pleomorfismo	Pleomorfos, nucleolos prominentes
Vascularización	Capilares curvilíneos colagenizados	Muy escasos	Capilares plexiformes	Muy escasos
Inflamación	Ausente	Ausente	Ausente	Presente

Tabla 7. Hallazgos citológicos diferenciales en sarcomas ricos en matriz mixoide

El diagnóstico diferencial de los tumores mixoides incluye carcinomas y melanomas metastásicos con matriz mixoide y sobre todo infiltración de tejidos blandos por condrosarcomas y cordomas.

Los cordomas son lesiones propias de los extremos del esqueleto axial que presentan matriz fibrilar metacromática conjuntamente con nidos de células poligonales de citoplasma vacuolado (células fisalíferas). Los condrosarcomas bien diferenciados se diferencian de los cordomas por presentar una celularidad más dispersa e inmersa en lagunas en el seno de la matriz metacromática.

## 2. Tumores de células redondas

Los tumores de células redondas constituyen unos de los grupos más problemáticos porque son lesiones malignas, de gran agresividad, que se presentan preferentemente en la niños, adolescentes y adultos jóvenes. En la mayoría de las ocasiones es necesario alcanzar el diagnóstico histológico preciso para poderlos incluir en protocolos terapéuticos específicos.

En la tabla 8 se recoge las lesiones primarias principales y en la figura 4 se señalan los hallazgos citológicos y arquitecturales que pueden orientar hacia un diagnóstico determinado.

En general, los aspirados proporcionan abundantes células con aspecto monótono y escasos signos arquitecturales o citológicos que faciliten el diagnóstico con las técnicas rutinarias. En la mayoría de las ocasiones hay que recurrir a las técnicas especiales para alcanzar el diagnóstico histológico definitivo

## **Tumores de células redondas**

Rabdomiosarcoma  
Tumor neuroectodérmico periférico  
Neuroblastoma  
Progonoma melanótico de la infancia  
Tumor desmoplásico de célula redonda  
Condrosarcoma mesenquimal  
Sarcoma sinovial poco diferenciado  
Tumor rabdoide

Tabla 8. Tumores primarios de células redondas de los tejidos blandos

En los extendidos de tumores de células redondas el primer paso que tenemos que dar es determinar si la población celular es monomorfa o contienen células con diferenciación citoplásmica específica, como pueden ser los rabiomioblastos, neuroblastos, condrocitos o células pigmentadas. Si encontramos este segundo componente debemos orientar el diagnóstico hacia un rabdomiosarcoma, un neuroblastoma, un condrosarcoma mesenquimal o un progonoma melanótico y buscar otros datos morfológicos, clínicos e inmunohistoquímicos que nos apoyen el diagnóstico de sospecha. Si la celularidad es monomorfa se plantea el dilema si estamos ante un sarcoma de Ewing/neuroepitelioma periférico o un linfoma. En este segundo caso, la presencia de cuerpos linfoglandulares, la historia clínica y la inmunohistoquímica nos permitirá orientar mejor el diagnóstico. En el sarcoma de Ewing hay dos hallazgos citológicos adicionales que debemos de buscar, si bien no son patognomónicos de la lesión. El primero de ellos es la presencia de vacuolas citoplásmicas con glucógeno (PAS+) y el segundo la presencia de rosetas. La presencia de glucógeno citoplásmico también puede estar presente en los rabiomioblastos y neuroblastos y las rosetas en los neuroblastomas. La vacuolización citoplásmica de las células del linfoma de Burkitt es diferente a las señaladas puesto que contiene, en vez de glucógeno, triglicéridos.

El diagnóstico diferencial de los tumores de células redondas se establece con distintas entidades en función de la edad del paciente. En niños se incluyen linfomas y metástasis de tumores blásticos, mientras que en el adulto habría que considerar las metástasis de carcinomas de células pequeñas, carcinomas de Merkel e infiltraciones por linfomas y mielomas.

En la tabla 9 se recogen los hallazgos citológicos diferenciales en las neoplasias de células redondas más comunes.

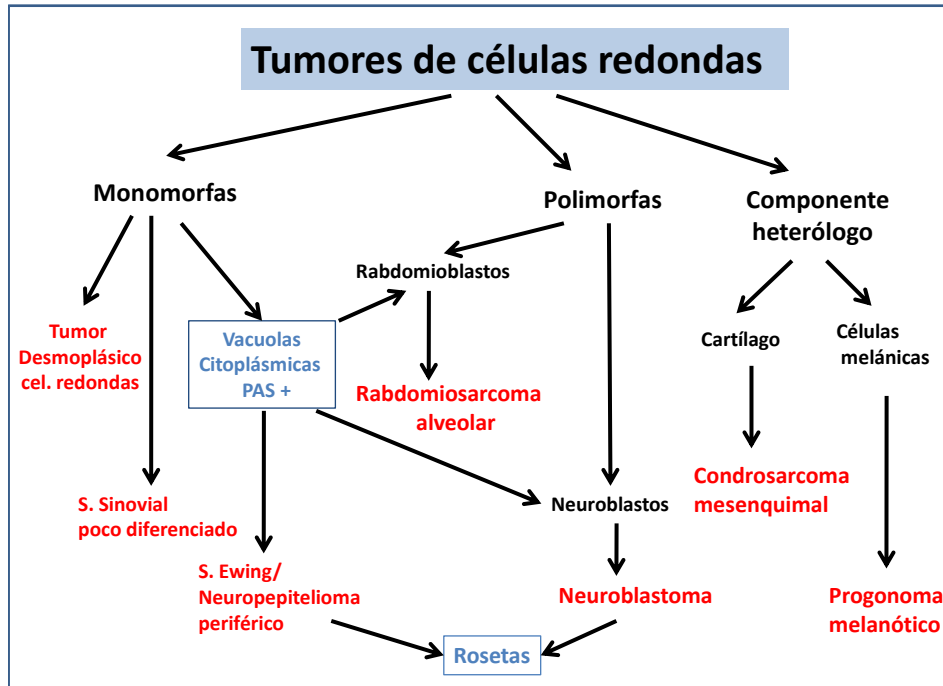


Figura 4. Hallazgos citológicos y arquitecturales en el diagnóstico de los tumores de células redondas primarios de los tejidos blandos.

### 3. Tumores de células fusiformes

Los tumores de células fusiformes constituyen el grupo con mayores dificultades diagnósticas debido a que es el más numeroso, muestran escasos signos citológicos o arquitecturales de diferenciación y, en ocasiones, además, no es posible diferenciar entre lesiones benignas y malignas de bajo grado. En este sentido, es de señalar que los dos criterios que mejor definen a los sarcomas (abundante celularidad y presencia de hiper cromasia nuclear en la mayoría de las células) no siempre permiten la separación entre lesiones benignas y malignas.

En la tabla 10 se recogen las lesiones primarias principales y en la figura 5 se señalan los hallazgos citológicos y arquitecturales que permiten orientar hacia un diagnóstico específico. Entre los hallazgos que merecen especial consideración destaca la forma nuclear.

Los núcleos elongados con extremos romos son muy característicos de lesiones de músculo liso, mientras que los núcleos con un extremo afilado, ondulados, en anzuelo o doblados como en hebilla son más propios de lesiones neurales. En las lesiones neurales, a veces se observan hallazgos arquitecturales adicionales, tales como empalizadas nucleares con

Los núcleos elongados con extremos romos son muy característicos de lesiones de músculo liso, mientras que los núcleos con un extremo afilado, ondulados, en anzuelo o doblados como en hebilla son más propios de lesiones neurales. En las lesiones neurales, a veces se observan hallazgos arquitecturales adicionales, tales como empalizadas nucleares con

e observan hallazgos arquitecturales adicionales, tales como empalizadas nucleares con

<b>TUMORES DE CÉLULAS REDONDAS</b> <b>Diagnóstico diferencial</b>				
	<b>Rabdomio sarcoma</b>	<b>Sarcoma Ewing Neuroepitelioma periférico</b>	<b>Neuro blastoma</b>	<b>Linfoma de Burkitt</b>
Cromatina nuclear	Granos gruesos	Granos finos	Granos finos-gruesos	Granos finos
Nucléolo	Evidente	Poco evidente	Poco evidente	Pequeños y múltiples
Células ganglionares	Ausente	Ausente	Presentes (NB, GNB, GN)	Ausente
Matrix mixoide	Presente (RMSE)	Ausente	Ausente	Ausente
Vacuolas citoplásmicas	Presente (Gluc)	Presentes (Gluc)	Ausente	Presentes (TG)
Rosetas Horner-Wright	Ausente	Presente (NP)	Presentes (NB, GNB)	Ausente
Fondo de extensión	Atigrado (RMSA)	Limpio	Cariorexix	Cariorexix
Macrófagos en cielo estrellado	Presentes (RMSA)	Ausente	Calcificaciones	C. linfoglandulares
Neuropilo	Ausente	Ausente	Ausente	Presente
Células fusiformes	Presente	Ausente	Presente	Ausente
Renacuajos y cintas	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
Citoplasma denso	Presente	Ausente	Ausente	Ausente
IHQ (+)	AME, Desmina, MyoD1, CD99, Miogenina, CK, ENE S-100	CD99, Sinaptofisina (NP), Cromogranina (NP), Neurotúbulos (NP)	Sinaptofisina, Cromogranina, Neurotúbulos	ALC, CD10, CD20
Biología molecular	t(2;13)(q35;q14) PAX3/FKHR(RMSA)	t(11;22)(q24;q12)	Amplificación <i>N-MYC</i>	t(8;14)( )

Tabla 9. Diagnóstico citológico diferencial en los tumores de células redondas más comunes

alternancia de áreas fibrilares con marcada metacromasia (cuerpos de Verocay). En las lesiones benignas prácticamente no existe atipia nuclear o bien si la hay es de tipo degenerativo (schwannoma); en cambio, en las malignas los núcleos suelen presentar

<b>Tumores de células fusiformes</b>	
<b>Benignas</b>	<b>Malignas</b>
Fibromatosis Tumor desmoide T. Fibroso solitario Schwannoma Neurofibroma Leiomioma Dermatofibroma	Fibrosarcoma S. vainas neurales per. S. sinovial Leiomiosarcoma DFS protuberans S. Kaposi

Tabla 10. Tumores de células fusiformes más comunes.

cromatina irregular y pleomorfismo de diverso grado. En los aspirados procedentes de la cavidad abdominal, y especialmente de tumores del estroma gastrointestinal, con frecuencia existen hallazgos nucleares intermedios entre los de las lesiones neurales y musculares. Los núcleos ovales o redondos, monomorfos y con escasa atipia nuclear, se observan en aspirados de sarcomas sinoviales, pero este diagnóstico solo es posible realizarlo si se encuentra un componente bifásico acompañante o bien se demuestra con técnicas de IHQ la expresión de CK o con FISH la traslocación del gen *SYT*.

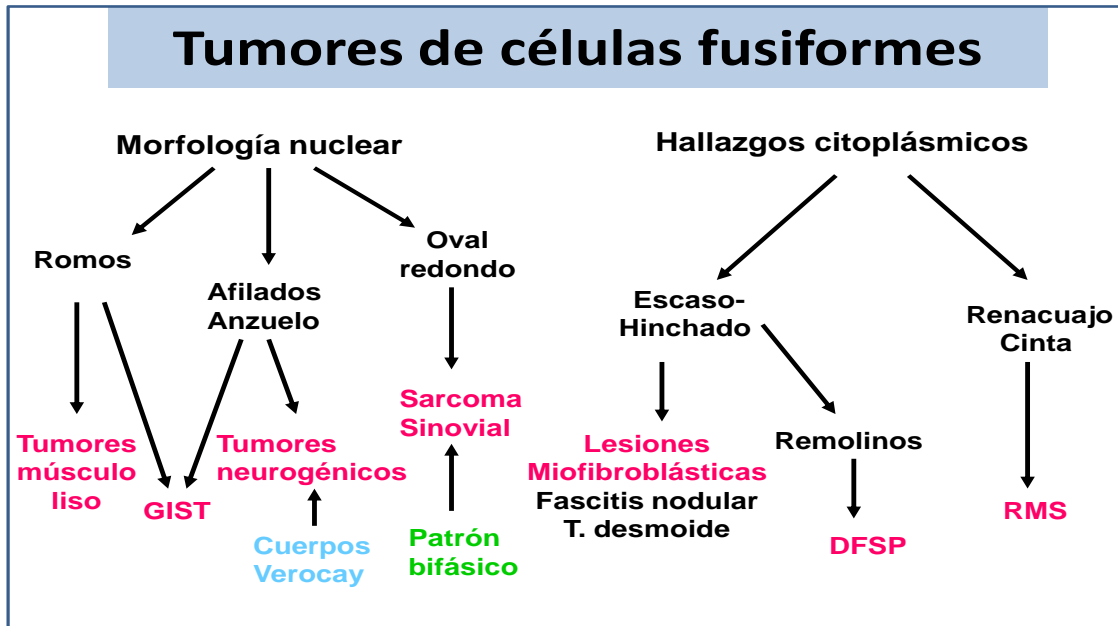


Figura 5. Hallazgos citológicos y arquitecturales propios de los tumores de células fusiformes.

Los detalles citoplásmicos suelen ser poco relevantes; en la mayoría de las ocasiones los citoplasmas son escasos o bien aparecen tumefactos; en estas últimas situaciones suele tratarse de lesiones miofibroblásticas. La presencia de remolinos formados por células fusiformes con escasa atipia nuclear en lesiones superficiales es bastante sugestiva de dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP). Por último un citoplasma amplio en forma de cinta o renacuajo es característico del rhabdomioma embrionario.

El diagnóstico diferencial de estas lesiones hay que establecerlo principalmente con las metástasis del melanoma fusocelular y de carcinomas sarcomatoides.

#### 4- Tumores de células pleomorfas

Por lo general, son lesiones agresivas, propias de adultos mayores, que muestran marcado pleomorfismo celular, frecuentes mitosis y un fondo necrótico. No obstante, no hay que olvidar que algunas lesiones benignas también pueden presentar células pleomorfas aisladas en otro contexto celular. El prototipo de estas es el lipoma pleomorfo.

En la tabla 11 se recoge las lesiones primarias principales y en la figura 6 se señalan los hallazgos citológicos y arquitecturales que permiten orientar hacia un diagnóstico específico.



<b>Tumores de células pleomorfas</b>	
<b>Benignas</b>	<b>Malignas</b>
Lipoma pleomorfo Leiomioma bizarro Fibroblastoma de células gigantes Tenosinovitis nodular Tenosinovitis difusa	Fibrohistiocitoma maligno Pl. Mixofibrosarcoma AG Leiomiosarcoma Pl. Liposarcoma Pl. Rabdomiosarcoma S. Vainas neurales periféricas Pl. Angiosarcoma AG Osteosarcoma EE

Tabla 11. Tumores benignos y malignos de células pleomorfas más habituales.

Aunque con frecuencia resulta difícil encontrar signos específicos de diferenciación, tales como rabiomioblastos o lipoblastos, el tipaje específico de las lesiones tiene escaso interés terapéutico, ya que todos ellos se tratan de modo combinado mediante cirugía y quimio/radioterapia. El diagnóstico específico tiene interés pronóstico, ya que los tumores musculares (rabdomiosarcoma y leiomiosarcoma) tienen un curso más agresivo, y generalmente se consigue mediante estudio inmunohistoquímico o de microscopía electrónica.

En la evaluación citológica de estas lesiones es importante tratar de encontrar signos específicos de diferenciación celular, tales como rabiomioblastos, lipoblastos, leiomioblastos o matriz osteoide. Si estos no están presentes nos inclinamos por el de histiocitoma fibroso maligno (sarcoma pleomorfo indiferenciado). En estas lesiones a veces son patentes los remolinos con células atípicas (tipo estoriforme-pleomórfico), la matriz mixoide (tipo mixoide o mixofibrosarcoma de alto grado) o la presencia de células gigantes (tipo células gigantes). El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con metástasis de carcinomas pleomorfos, melanomas y con el linfoma anaplásico.

### **5. Tumores de células poligonales (epitelioides)**

Esta categoría está constituida por lesiones muy heterogéneas en cuanto a su comportamiento biológico, que tienen en común aspirados constituidos por células poligonales o redondas con citoplasma prominente y escasa cohesión.

En la tabla 12 se recoge las lesiones primarias principales y en la figura 7 se señalan los hallazgos citológicos que permiten orientar hacia un diagnóstico específico.

Generalmente, los aspirados están constituidos por escasas células aisladas, pequeños fragmentos tisulares y frecuentes núcleos desnudos debido a la fragilidad citoplásmica.

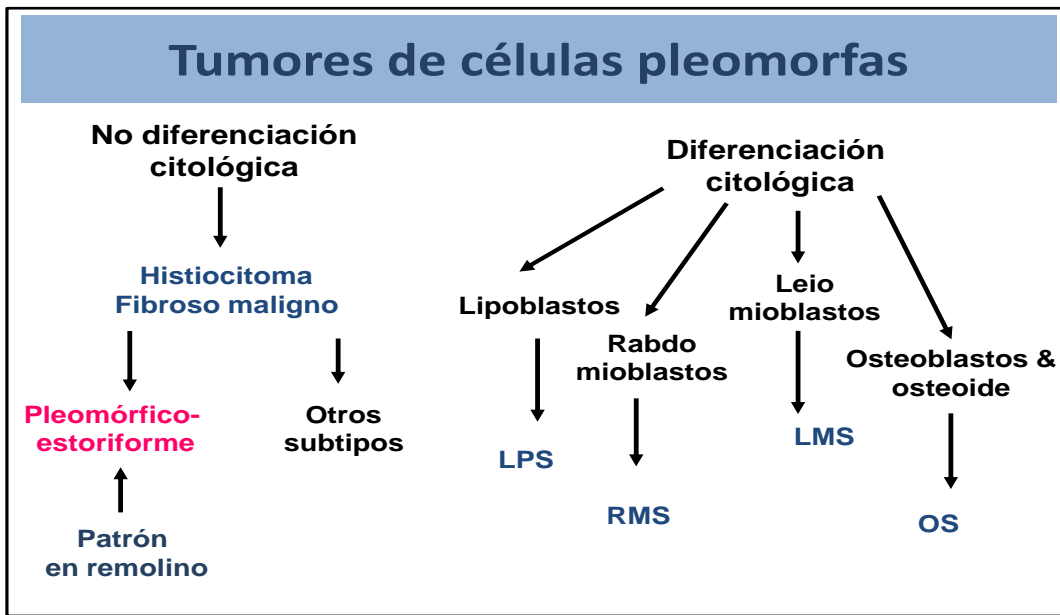


Figura 6. Hallazgos citológicos principales en tumores pleomorfos

La valoración de las características nucleares y del citoplasma puede aportar datos importantes a la hora de sugerir un diagnóstico específico. Los citoplasmas pueden ser granulares, densos, claros y vacuolados. Las granulaciones pueden ser groseras o finas. Las groseras se observan en los tumores de células granulares y las finas en sarcoma

<b>Tumores de células poligonales (epitelioides)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoma epitelioides</li> <li>Tumor de células granulares</li> <li>Sarcoma de células claras</li> <li>Hemangioendotelioma epitelioides</li> <li>Tumor adenomatoide</li> <li>Miositis proliferativa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sarcoma alveolar</li> <li>Paraganglioma</li> <li>Rabdomioma</li> <li>Rabdomiosarcoma</li> <li>Sarcomas con células epitelioides               <ul style="list-style-type: none"> <li>Leiomiomasarcoma</li> <li>S. de vainas neurales periférico</li> <li>Angiosarcoma</li> </ul> </li> </ul>

Tabla 12. Lesiones tumorales más comunes con fenotipo epitelioides.

alveolar. En esta última lesión la presencia de inclusiones cristalinas PAS positiva puede ser de gran ayuda diagnóstica, ya que son bastante características, pero desafortunadamente son muy poco frecuentes. Los citoplasmas claros son muy propios de los paragangliomas y de los sarcomas de células claras y la presencia de vacuolas grandes, que desplazan el núcleo, se ven principalmente en el tumor adenomatoide del epidídimo y en el hemangioendotelio epitelioide, pero este hallazgo, que es bastante peculiar, hay que evaluarlo con cautela y teniendo en cuenta la historia clínica, ya que son hallazgos relativamente frecuentes en metástasis de carcinomas de mama, vías biliares y páncreas. Los citoplasmas densos y sin ningún detalle adicional se observan en el sarcoma epitelioide, paragangliomas y sarcomas de células claras.

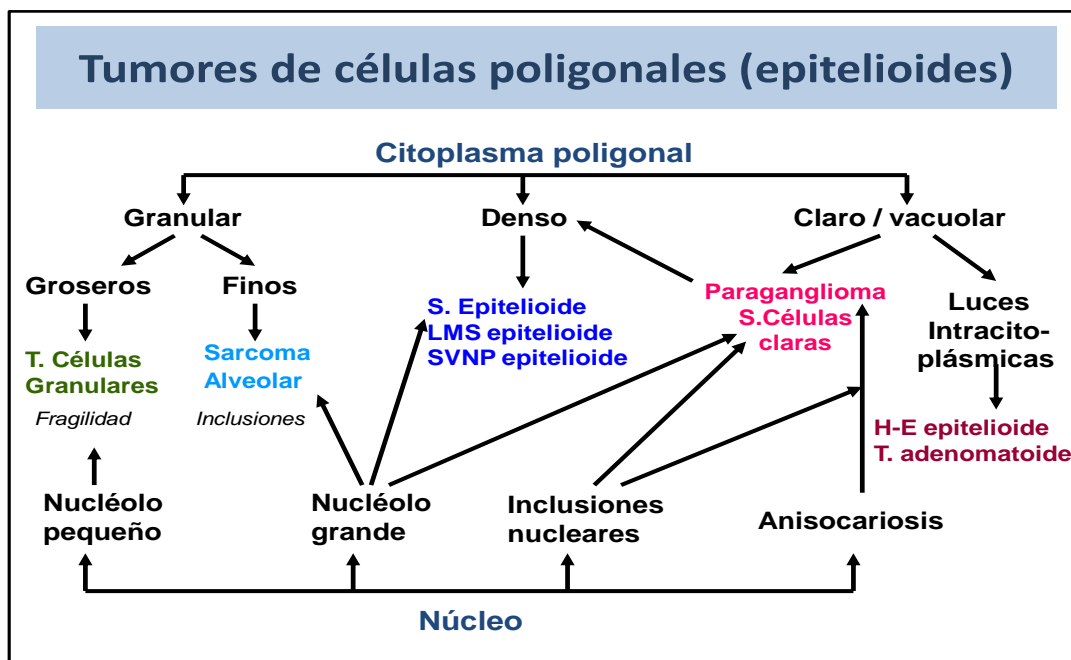


Figura 7. Detalles citoplásmicos y nucleares diferenciales en los tumores de células poligonales.

En lo referente al núcleo también hay detalles importantes; por ejemplo, los núcleos con nucléolos pequeños se observan en los tumores de células granulares; mientras que los nucléolos grandes son más propios del sarcoma alveolar, sarcoma de células claras y sarcoma epitelioide. En los paragangliomas es muy común encontrar anisocariosis y pseudoinclusiones nucleares. Estas últimas también han sido descritas en los sarcomas de células claras.

### Tumores de células bien diferenciadas

En esta categoría incluimos lesiones bien diferenciadas compuestas por células maduras, tales como lipocitos, rabiomiocitos, leiomiocitos, células meníngeas, o células cartilaginosas. De todos ellos tienen especial interés por su frecuencia los tumores adiposos. En la tabla 13 se recogen los grupos lesionales principales.

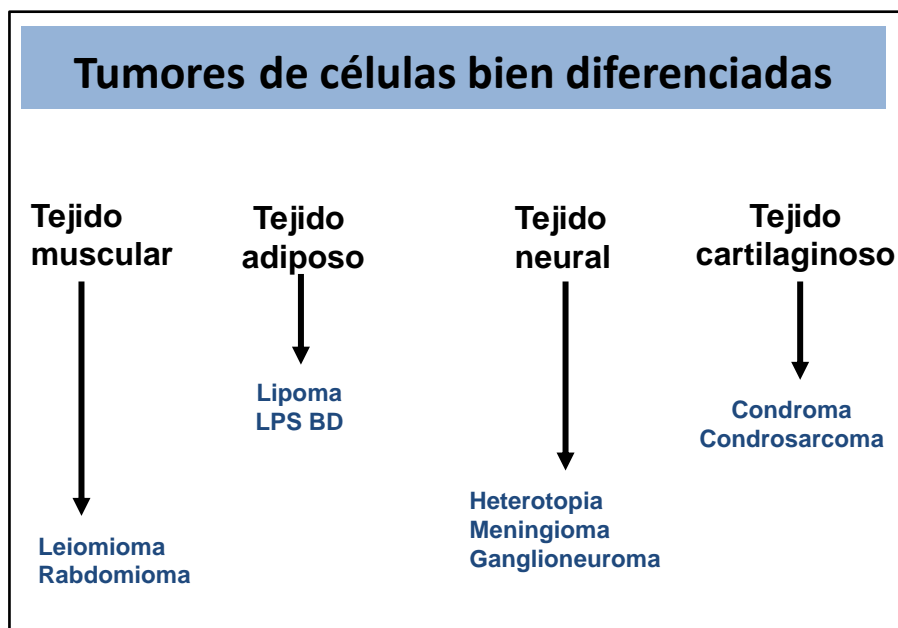


Tabla 13 Grupos lesionales principales compuestos por células bien diferenciadas

Sobre bases citológicas resulta imposible diferenciar aspirados del tejido adiposo normal de la hipodermis y el procedente de un lipoma. Solo la información clínica nos permitirá señalar el diagnóstico específico de lipoma. También resulta muy difícil, diferenciar un lipoma de un liposarcoma bien diferenciado tipo lipoma, ya que las células hiper cromáticas y pleomorfas que definen a esta última entidad rara vez aparecen en el aspirado. En principio, los aspirados de lesiones profundas, particularmente las situadas en el retroperitoneo deben diagnosticarse de liposarcoma aunque no se vean los hallazgos citológicos propios; la presencia de agregados tridimensionales de adipocitos, conjuntamente con la imagen radiológica de masa adiposa es suficiente para establecer el diagnóstico y recomendar la extirpación.

Cuando las lesiones retroperitoneales o intramusculares son heterogéneas en cuanto a densidad radiológica es recomendable realizar aspiraciones en ambos componentes. Si uno de ellos corresponde a tejido adiposo maduro y el otro a un sarcoma pleomorfo el diagnóstico más probable es el de liposarcoma dediferenciado

### Conclusiones

La PAAF es una herramienta útil en el diagnóstico de los tumores de los tejidos blandos

La evaluación correcta requiere la colaboración de cirujanos, radiólogos y patólogos

Existen criterios diagnósticos en un número importante de lesiones

Las técnicas especiales y/o biopsia con aguja gruesa deben utilizarse para:

- Confirmar una sospecha diagnóstica

- En tumores con hallazgos citológicos no definitivos

- En casos que requieran tratamiento neoadyuvante

### Referencias seleccionadas

Åkerman M, Domanski HA. The cytology of soft tissue tumours. Monogr Clin Cytology. Editor:S.R. Orell. 2003; Basel . Karger

Domansky HA. Fine needle aspiration cytology of soft tissue lesions: diagnostic chalanges. *Diagn Cytopathol* 2007;35:768-773, 2007.

Domanski HA, Gustafson P, Akerman M: Fine needle aspiration of musculoskeletal tumors: The experience from an orthopedictumor center showing diagnostic value of cell block preparation. *Acta Cytol* 2002; 1 (suppl):115.

González-Cámpora R.Fine needle aspiration cytology of soft tissue tumors. *Acta Cytol.* 2000;44:337-43

González-Cámpora R. Cytoarchitectural findings in the diagnosis of primary soft tissue tumors. *Acta Cytol.* 2001;45:115-46

González-Cámpora R, Muñoz-Arias G, Otal-Salaverri C, Jorda-Heras M, García-Alvarez E, Gomez-Pascual A, Garrido-Cintado A, Hevia-Vázquez A, Sánchez-Gallego F, Galera-Davidson H. Fine needle aspiration cytology of primary soft tissue tumors. Morphologic analysis of the most frequent types. *Acta Cytol.* 1992;36:905-17

Kilpatrick SE, Cappellari JO, Bos GD, Gold SH, Ward WG. Is fine needle aspiration biopsy a practical alternative to open biopsy for the primary diagnosis of sarcoma? Experience with 140 patients. *Am J Clin Pathol* 2001;115:59-68

Kilpatrick SE, Doyon J, Choong PFM, Chong PF, Sim FH, Nascimento AG: The clinicopathologic spectrum of myxoid and round cell liposarcoma: A study of 95 cases. *Cancer* 1996;77:1450–1458

Kilpatrick SE, Geisinger KR. Soft tissue sarcomas: the usefulness and limitations of fine-needle aspiration biopsy. *Am J Clin Pathol.* 1998;110:50–68.

Kilpatrick SE, Renner JB, Creager A. Diagnostic musculoskeletal surgical pathology. Clinicopathologic and cytologic correlations. Saunders. 2004.

Kilpatrick SE, Ward WG, Bos GD. The value of fine-needle aspiration biopsy in the differential diagnosis of adult myxoid sarcoma. *Cancer.*2000;90:167–177.

Kilpatrick SE, Ward WG, Cappellari JO, et al. Fine-needle aspiration biopsy of soft tissue sarcomas. A cytomorphologic analysis with emphasis on histologic subtyping, grading, and therapeutic significance. *Am J Clin Pathol.* 1999;112:179–188.

Miralles T, Gosalbez F, Menendez P, Astudillo A, Torre C, Buesa J: Fine needle aspiration cytology of soft-tissue lesions. *Acta Cytol* 1986; 30:67 1-677.

Wakely PE Jr. Myxomatous soft tissue tumors: correlation of cytopathology and histopathology. *Ann Diagn Pathol.* 1999;3:227–242.

Wakely PE Jr Epithelioid /granular soft tissue lesions: correlation of cytopathology and histopathology. *Annal Diagn Pathol* 2000; 4: 316- 328.

Wakely PE Jr, Kneisl JS. Soft tissue aspiration cytopathology. *Cancer.* 2000;90:292–298.

Walaas L, Angervall L, Hagmar RB, Save-Soderbergh J: A correlative cytologic and histologic study of malignant fibrous histiocytoma: An analysis of 40 cases examined by fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 1986;2:46–54

Walaas L, Kindblom L-G: Lipomatous tumors: A correlative cytologic and histologic study of 27 tumors examined by fine needle aspiration cytology. *Hum Pathol* 1985;16:6–18

Ward W, Savage P, Boles C, Kilpatrick S: Fine needle aspiration biopsy of sarcomas and related tumors. *Cancer Control* 2001;8:232-238.