

**XXXII REUNION ANUAL DE LA SEAP. Madrid, Febrero de 2009.**  
Curso de Formación Continuada de Citología por punción

## **CITOLOGIA POR PAAF DE MAMA; ESPECTRO MORFOLOGICO**

César Lacruz Pelea

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Universidad Complutense. Madrid.

### **INTRODUCCION**

El cáncer de mama representa la segunda causa más común de mortalidad por cáncer en el mundo precedida, únicamente, por el cáncer de pulmón. Se estima que una de cada 8-10 mujeres, en nuestro medio una de cada 12-14, va a desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida. Las tasa de mortalidad anual alcanza la cifra de 27 por cada 100.000 mujeres. Estos datos nos dan una idea sobre la magnitud del problema sanitario que la enfermedad representa y sobre el que es preciso actuar con todos los medios disponibles. En este contexto, la **mamografía** es un método de cribado aconsejable para detectar lesiones iniciales pero no es capaz, en la mayoría de casos, de dar un diagnóstico específico. Por otra parte, la **citopunción con aguja fina (PAAF)** no es un método de cribado, aunque es un excelente método diagnóstico.. Los factores que más significativamente influyen en la fiabilidad del procedimiento son el tamaño de la lesión y la capacidad-experiencia del personal que realiza-interpreta la punción. La *indicación principal es el nódulo palpable*, ya que la **biopsia con aguja gruesa (BAG)** permite una mejor identificación y valoración de las lesiones no palpables y de las microcalcificaciones. Al hilo del empleo de estas dos técnicas (PAAF-BAG) es preciso recordar, para no entrar en controversias innecesarias, que la citología no es competidora de la histología sino un método de apoyo, y que la base diagnóstica de la citología aspirativa es la patología. El no reconocimiento de estas dos realidades significa la infravaloración o la mala utilización, respectivamente, de un método muy valioso.

### **PRINCIPALES APLICACIONES CLINICAS:**

Diagnóstico de benignidad *versus* malignidad *versus* inflamación

Diagnóstico de atípías que precisan biopsia

Evacuación de quistes

Confirmación de recurrencia o metástasis

Evaluación de nódulos secundarios a trauma, cirugía o embarazo

Diferenciar nódulos linfáticos de mama axilar

Evaluación de ganglios axilares para evitar, en los casos positivos, cirugía del ganglio centinela

Así mismo, es útil para determinación de receptores hormonales, estudios de cinética celular y expresión de oncoproteínas, si se utiliza la técnica del bloque celular.

### **DIAGNOSTICOS EN PAAF DE MAMA**

Según las recomendaciones de Bethesda (1996) las punciones de mama deben ser informadas dentro de una de las siguientes categorías:

Benigno	(sin evidencia de malignidad)
Atípico/Indeterminado	(citología no diagnóstica)
Sospechoso / Probablemente maligno	(necesidad de biopsia)
Maligno	(diagnóstico de malignidad)
No satisfactorio	(repetir punción o biopsia)

## CRITERIOS DIAGNOSTICOS

En la gran mayoría de casos puede hacerse con facilidad una clara distinción entre lesiones mamarias benignas y malignas. Factores importantes para esta distinción no son solo los detalles individuales celulares, sino también la distribución espacial de las células y las características del fondo del frotis.

Los diferentes tipos de lesiones muestran un cuadro citológico propio y peculiar, *no existiendo una fórmula universal para hacer la distinción entre benigno y maligno*. No obstante, los siguientes criterios son de utilidad para discriminar entre los tres principales grupos de lesiones mamarias (inflamatorias-benignas-malignas):

### Lesiones inflamatorias (mastitis-abscesos-necrosis grasa)

Células inflamatorias agudas o crónicas abundantes  
 Citofagocitosis y detritus granulares en el fondo  
 Atíпия epitelial regenerativa (¡falsos positivos!)  
 Presencia de histiocitos epitelioides y células gigantes multinucleadas

### Lesiones benignas

Fondo limpio  
 Escasa celularidad (excepto fibroadenoma)  
 Placas de células ductales regulares con núcleos pequeños y uniformes  
 Presencia de células mioepiteliales entre los grupos epiteliales  
 Núcleos desnudos separados de los grupos epiteliales

### Lesiones malignas

Fondo sucio-necrótico  
 Abundante celularidad  
 Una única población de células atípicas  
 Grupos celulares irregulares con disposición celular anárquica  
 Disociación celular (pérdida de cohesividad)  
 Presencia de células sueltas con citoplasma  
 Aumento del tamaño nuclear  
 Ausencia de núcleos desnudos bipolares

## PATRONES CITOLOGICOS INDIVIDUALES

### Fibroadenoma

Extensiones densamente celulares. Patrón bifásico de células epiteliales/mioepiteliales con fragmentos de estroma. Grupos planos de células ductales en “asta de ciervo”.  
 Núcleos desnudos bipolares.

## **Enfermedad fibroquística (EF)**

Patrón variable dependiendo de sustrato histológico (quistes, metaplasma apocrina, fibrosis, adenosis esclerosante, inflamación e hiperplasia epitelial con o sin atipia)

### **Quistes**

Celularidad variable y células inflamatorias. Fondo proteináceo. Macrófagos espumosos. Metaplasia apocrina.

Debido a la posibilidad (rara) de carcinomas intraquísticos, se debe estudiar citológicamente todos los líquidos hemorrágicos o verdes (lisis de células sanguíneas)

### **EF no proliferativa**

Celularidad baja/moderada. Fragmentos de estroma y tejido adiposo. Placas de células ductales con disposición en panal. Metaplasia apocrina. Histiocitos. Células mioepiteliales.

### **EF proliferativa**

Celularidad moderada/abundante. Numerosos grupos de celularidad bifásica (epitelial/mioepitelial). Pérdida focal de la polaridad y nucleolos ocasionales. Células apocrinas. Histiocitos. Puede haber partículas calcificadas.

### **EF proliferativa con atipia (hiperplasia ductal atípica)**

Celularidad elevada. Pérdida de la polaridad y superposiciones nucleares. Aumento del tamaño nuclear y macronucleolos. Cromatina granular. Ocasionalmente células mioepiteliales y apocrinas. (Diagnóstico en PAAF: atípico/indeterminado, valorar biopsia)

## **Lesiones papilares**

### **Papiloma intraductal**

Aspirados celulares con fondo hemático/proteináceo. Grupos papilares tridimensionales. Macrófagos/siderófagos. Células mioepiteliales. Células apocrinas.

### **Carcinoma papilar**

Aspirado celular de fondo hemorrágico. Grupos papilares de células atípicas con ejes fibro-vasculares. Restos necróticos ocasionales. Células columnares altas. Ausencia de células mioepiteliales.

En ocasiones la distinción entre papiloma-carcinoma papilar puede ser difícil. En estos casos un informe citológico de compatibilidad con “proliferación papilar” es adecuado. (Diagnóstico en PAAF: atípico/indeterminado, valorar biopsia)

## **Carcinoma in situ**

Un proceso neoplásico no puede catalogarse como no invasivo en base al patrón citológico. Sin embargo, en el caso del carcinoma in situ de alto grado puede hacerse un diagnóstico de malignidad. Por otra parte, los carcinomas in situ de bajo grado, al igual que las lesiones proliferativas con atipia, suelen encuadrarse dentro de la categoría diagnóstica citológica de atípico/indeterminado, valorar biopsia.

### **Carcinoma in situ de alto grado (tipo comedo)**

Fondo necrótico con celularidad variable. Población celular epitelial pleomorfica con elevada anaplasia. Ausencia de células mioepiteliales.

### **Carcinoma in situ de bajo grado**

Celularidad variable y fondo limpio. Patrón celular monomorfo de distribución cribiforme, micropapilar o solida. Células de pequeña/mediana talla con núcleos uniformes. Ausencia de células mioepiteliales. (Diagnóstico en PAAF: atípico/indeterminado, valorar biopsia)

### **Carcinoma ductal infiltrante (NOS)**

(Ver criterios citológicos generales de lesiones malignas.)

Es recomendable incorporar el grado tumoral/nuclear siempre que sea posible. Varios sistemas de gradación han mostrado una buena correlación entre el grado citológico y el histológico:

- Sistema de Black con la modificación de Fisher (sistema inverso en el que el grado 1 representa la mejor diferenciación y el grado 3 es equivalente de anaplasia)
- Sistema de Robinson / Idvall ( grados 1-3 ): Se corresponde con el sistema Scarff-Bloom / Richardson.

### **Carcinoma lobular infiltrante**

Celularidad variable. Población monomorfa de células pequeñas con atipia insignificante. Núcleo excentrico. Luces intracitoplasmicas. Patrón en “fila india “. Ausencia de células mioepiteliales.

### **Carcinoma mucinoso o coloide**

Fondo mucinoso. Agrupaciones o pequeños agregados de células epiteliales con atipia mínima. Fragmentos de estroma con pequeños vasos neoformados.

### **Carcinoma de células en anillo de sello**

Celularidad moderada/alta. Células de talla media con núcleos rechazados e indentados por mucina intracitoplasmica.

### **Carcinoma medular**

Celularidad abundante. Fondo necrótico. Células pleomorficas aisladas o en grupos sincitiales. Intenso infiltrado linfo-plasmacitico.

### **Carcinoma apocrino**

Celularidad abundante. Células pleomorficas con citoplasma abundante y granular. Anisonucleosis marcada con núcleos grandes y macronucleolos.

## **Carcinoma tubular**

Celularidad variable. Grupos epiteliales angulados de estructura tubular. Núcleos uniformes con indentaciones ocasionales. Vacuolas citoplasmicas.

## **Tumor filodes**

Extendidos celulares. Células estromales grandes y atípicas, sueltas o en grupos cohesivos. Contenido epitelial variable, escaso en tumores filodes malignos, de morfología benigna.

## **Sarcomas**

El sarcoma del estroma mamario tiene las características de un fibrosarcoma (células malignas fusiformes y disociadas sobre un fondo mesenquimoide metacromático).  
Descritos: hemangiosarcoma, hemangiopericitoma, leiomiomasarcoma, liposarcoma, fibrohistiocitoma pleomorfo maligno, condrosarcoma y osteosarcoma, cada uno con su cuadro citológico peculiar.

## **Linfomas**

Extendidos celulares. Células atípicas no cohesivas de hábito linfoide. Presencia de cuerpos linfoglandulares. ¡Diferenciar de ganglios intramamarios y ca. medular!.

## **CAUSAS DE ERROR**

Los potenciales errores citológicos constituyen una mínima fracción de todas las lesiones mamarias. La mayoría de falsos negativos y positivos se deben a la infravaloración o sobrevaloración, respectivamente, de los siguientes procesos:

### **Lesiones malignas que pueden mostrar atipia mínima**

Carcinoma tubular  
Carcinoma lobular de célula pequeña  
Carcinoma mucinoso o coloide  
(En todos los casos hay una única población celular y ausencia de células mioepiteliales)

### **Lesiones benignas que pueden mostrar cambios atípicos**

Fibroadenoma con estroma mixoide o cambios reactivos epiteliales  
Papiloma con cambios degenerativos  
Adenoma del pezón  
Nódulos después de radiación  
Cambios durante el embarazo  
(En presencia de células mioepiteliales abundantes no hacer diagnósticos de malignidad)

## **SEGURIDAD DIAGNOSTICA: TRIPLE TEST**

No hay duda que en manos experimentadas la técnica es altamente efectiva, arrojando las siguientes cifras: una sensibilidad aproximada del 87 %, una especificidad cercana

al 100 %, y un valor predictivo negativo entre el 70 y el 90 %. Todo ello de una forma tan rápida, inocua y económica, que no permite comparación con otros métodos diagnósticos. Se alcanza un máximo de exactitud, si el estudio de la paciente se basa en los hallazgos citológicos en conjunción con los resultados de los exámenes clínicos y radiológicos. La tasa de falsos negativos de este llamado triple test es similar a la de la biopsia excisional. Por otra parte, la tasa de falsos positivos del triple test es comparable a la de los cortes por congelación. Son muy recomendables, por lo tanto, las reuniones regulares del patólogo con oncólogos, cirujanos y radiólogos, para comparar los hallazgos y planificar el tratamiento y seguimiento de las pacientes. En casos de discrepancia entre la clínica, la radiología y la citología, se debe realizar una BAG. Si esta es positiva, se realiza tratamiento definitivo del cáncer. Si es negativa, excisión de la lesión.

#### **BIBLIOGRAFIA SELECCIONADA**

Al-kaisi N. The spectrum of the "gray zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol* 1994;38:898-908

Donegan WL. Evaluation of a palpable breast mass. *N Eng J Med* 1992; 327/13:937-942

Howat A, Coghill S. Breast. In: *Diagnostic Cytopathology*. Gray / McKee Eds. Churchill Livingstone. 2003

Kline TS. Masquerades of malignancy: a review of 4241 aspirations from the breast. *Acta Cytol* 1981;25:263-266

Kline TS, Kline IK, Howell LP. *Guides to Clinical Aspiration Biopsy: Breast*, 2<sup>nd</sup> edn. Philadelphia, Lippincot, 1999

Lindholm K. Breast. In: *Manual and atlas o FNAC*. Orell / Sterrett / Walters / Whitaker Eds. Churchill Livingston, 1992

Masood S. *Cytopathology of the breast*. Chicago. ASCP Press, 1995.

Masood S. Breast. In: *FNAC (Foundations in Diagnostic Pathology)*. Sidawy MK / Ali SZ Eds. Churchill Livingston 2007

National Cancer Institute-Sponsored Conference: The uniform approach to breast fnab. A synopsis. *Acta Cytol* 1996;40:1119-1126

Silverman J. Breast, In: Bibbo M. (Ed). *Comprehensive Cytopathology*. Philadelphia, B Saunders, 1991

Soran A, Vogel VG. Optimal management of primary breast cancer. *Breast J* 1999;5:81-93