

ARTÍCULO DOCENTE

Diagnóstico citológico en patología mamaria



Neus Combalia

Servicio de Patología, UDIAT-CD Parc Taulí Sabadell Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 13 de mayo de 2014; aceptado el 17 de julio de 2014
Disponible en Internet el 24 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Citología;
Punción-aspiración
con aguja fina;
Lesiones mamarias

KEYWORDS

Cytology;
Fine-needle
aspiration;
Breast lesions

Resumen El diagnóstico de las lesiones mamarias se realiza de forma multidisciplinar entre clínicos, radiólogos y patólogos. La citología por punción-aspiración con aguja fina de la mama es un procedimiento técnicamente simple, barato, de resultados inmediatos, cuya efectividad ha sido probada en el manejo de pacientes con enfermedad mamaria. Desde la introducción del screening mamográfico, la mayoría de dichas lesiones se aspiran en estadios premalignos o preinvasivos. Su interpretación citológica puede ser muy difícil y requerir estudios posteriores, como la core-biopsia. A pesar de estas limitaciones, la citología mamaria sigue siendo la técnica de elección para el estudio de ganglios axilares, lesiones metastásicas y recidivas.
© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cytological diagnosis in breast pathology

Abstract The diagnosis of breast lesions is multidisciplinary, with participation by clinicians, radiologists, and pathologists. Fine-needle aspiration cytology of the breast is a technically simple and inexpensive procedure and the results can be made available immediately. This procedure can improve the management of patients with breast disease. Since the introduction of mammographic screening, more breast lesions are being detected and aspirated at a pre-malignant or preinvasive stage. Cytological interpretation of the findings can be very difficult and requires further investigation such as core needle biopsy. Despite these limitations, breast cytology remains the technique of choice for the study of axillary lymph nodes, recurrences, and metastatic lesions.
© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es el más prevalente en la mujer en los países occidentales; la detección precoz y un diagnóstico adecuado son esenciales para un correcto manejo clínico.

Correo electrónico: ncombalia@tauli.cat

<http://dx.doi.org/10.1016/j.senol.2014.07.002>

0214-1582/© 2014 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La patología mamaria incluye un amplio espectro de lesiones: entidades no neoplásicas, tumores benignos y neoplasias malignas, hecho que implica que el diagnóstico citológico requiera un esfuerzo multidisciplinar entre radiólogos, patólogos y clínicos (triple test diagnóstico).

El estudio citológico de la mama se inició con la aspiración de células malignas por Sir James Paget en 1853. Desde entonces se ha extendido la popularidad de la técnica debido a la buena relación coste/efectividad, la calidad del procedimiento, el bajo índice de complicaciones, la rapidez y alta precisión diagnóstica, con una sensibilidad de entre el 80-100% y una especificidad de alrededor del 99%, según las series^{1,2}.

En las 2 últimas décadas las campañas de screening radiológico poblacional detectan lesiones cada vez menores, premalignas o en estadios preinvasivos, que dificultan el diagnóstico citológico³. El problema que plantea la imposibilidad de diferenciar citológicamente entre carcinoma in situ o infiltrante, y los diagnósticos de atipia citológica, han mermado la utilización de esta técnica y potenciado el uso de la core-biopsia o biopsia con aguja gruesa (BAG), en el diagnóstico de la patología mamaria. La BAG permite valorar la estructura tisular, y en general tiene mayor sensibilidad y precisión diagnóstica, especialmente en lesiones sin claros criterios de benignidad o malignidad (zona gris o borderline) y lesiones no palpables y/o calcificadas, aunque en algún estudio comparativo la especificidad es menor en la BAG que en la punción-aspiración con aguja fina (PAAF)^{4,5}.

A pesar de estos inconvenientes hay que tener en cuenta que la PAAF de lesiones mamarias es una técnica fácil de realizar y permite no solo el diagnóstico, sino también la indicación de tratamiento neoadyuvante preoperatorio mediante el estudio por punción de ganglios axilares, así como analizar el comportamiento biológico del tumor con biomarcadores como los receptores hormonales, el índice de proliferación o la expresión de Her2neu.

Procedimiento

La PAAF no es difícil de realizar, pero requiere experiencia y correlación con la radiología y la clínica, de modo que es aconsejable que la punción se efectúe e interprete en el mismo lugar que dichos estudios. La técnica de la PAAF depende en gran parte de quién la efectúe, por lo que es muy importante la coordinación entre el diagnóstico clínico, el radiológico y el citológico, aplicando un triple test diagnóstico¹. En lesiones no palpables la punción debe realizarse bajo control radiológico; en general, la celularidad aspirada es mayor en punciones guiadas por ecografía que en las estereotácticas. Los resultados del estudio por técnicas de imagen y del diagnóstico citológico han de ser concordantes; en caso contrario, debe proseguirse el estudio.

Para la punción se utilizan agujas de 23 o 25 G y jeringuillas de 10-20 mL. Una vez puncionada la lesión se realiza el vacío aspirando la jeringa y se moviliza la aguja dentro de la lesión. Antes de retirar la aguja de la lesión es importante dejar de hacer el vacío para que el material no se pierda en el interior de la jeringa. Para extraer el material, una vez retirada la aguja, se vuelve a hacer el vacío retirando el émbolo, se recoloca la aguja en la jeringa y se inyecta el aire aspirado de manera que el contenido quede depositado

sobre un portaobjetos. El material se extiende y se puede fijar en alcohol de 96° para teñir con Papanicolaou, o dejar secar al aire para realizar tinción de Giemsa. Posteriormente se efectúa un lavado de la aguja con suero fisiológico que se centrifuga, y del sedimento se realiza un bloque celular que se fija en formol al 10% y se procesa como una biopsia (fig. 1). El bloque celular es útil para efectuar estudios complementarios y una reserva de material para posibles estudios futuros.

El líquido que se obtiene en las punciones de lesiones quísticas suele ser poco celular, y debe procesarse con citocentrífuga para recuperar el máximo número posible de células.

Últimamente ha aumentado la utilización de la citología líquida⁶, en la que el material aspirado se deposita en un recipiente con un medio líquido fijador, y posteriormente, por medio de unos filtros, se dispone sobre un portaobjetos, se fija en alcohol y se tiñe con Papanicolaou. Con este método los rasgos citológicos pueden ser diferentes a los de las extensiones convencionales⁷, pero el material se conserva bien para realizar estudios inmunocitoquímicos o moleculares. Una de las características de la citología líquida es que limpia el fondo de la preparación y dispone las células en monocapa⁸, lo que permite una mejor valoración de la morfología celular, aunque se pierde información del fondo, y las placas y fragmentos tisulares pueden quedar menos preservados que en las extensiones directas (fig. 2).

Otros estudios en patología mamaria incluyen la secreción del pezón, el lavado ductal^{9,10} y las improntas celulares, que pueden realizarse como estudio peroperatorio de los márgenes de resección de las tumorectomías y de los ganglios centinelas. Algunos autores postulan el beneficio de realizar improntas de las BAG¹¹; en estos casos el estudio citológico da un diagnóstico rápido de benignidad o malignidad, o confirma si la muestra es adecuada o no para el diagnóstico, permitiendo una repetición inmediata en caso de discorrelación clínico/radiológica.

Diagnóstico

En 1996 el Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda recomendó el uso de 5 categorías diagnósticas: benigno, atipia, sospechoso, maligno e insatisfactorio³.

En el informe citológico debería constar la idoneidad del material, tanto la cantidad del aspirado como la calidad de las extensiones y tinción. Se considera que el material es adecuado para diagnóstico cuando se observan 6 placas de células epiteliales con unas 15 células por placa¹, aunque en general se necesitan más células para hacer un diagnóstico de benignidad que de malignidad. La presencia de abundante sangre o células inflamatorias en las extensiones también puede dificultar la valoración de la muestra.

La nomenclatura que suele utilizarse en el diagnóstico citológico, y que se corresponde con las categorías diagnósticas, es:

- *Negativo para células malignas* en lesiones benignas, si es posible añadiendo el tipo de lesión (quiste, fibroadenoma, inflamación, etc.).
- *Células atípicas*, indica que el material aspirado corresponde a un tipo de lesión que no puede tipificarse, en la

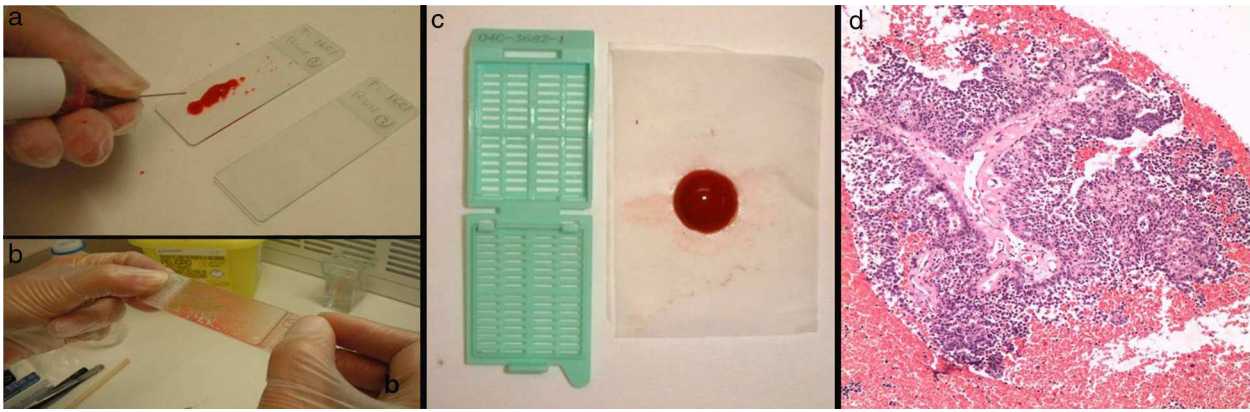


Figura 1 Procesamiento. a) Extracción del material del interior de la aguja, sobre el portaobjetos, mediante la inyección de aire. b) Extensión del material. c) Inmersión en parafina del bloque celular. d) Sección histológica de un bloque celular teñido con hematoxilina-eosina ($\times 4$).

que los hallazgos celulares son probablemente, pero no definitivamente, benignos, y que requiere estudios adicionales.

- *Sospechoso para células malignas* cuando faltan criterios de certeza para un diagnóstico de malignidad, ya sea por escasa representación celular o bien porque la celularidad está mal preservada u oculta por material hemático o inflamación, pero los hallazgos son altamente indicativos de malignidad.
- *Positivo para células malignas* cuando hay certeza de malignidad; en algunos casos se puede tipificar correctamente el tipo de neoplasia.

La terminología de lesión proliferativa, con o sin atipia, se utiliza en un espectro de lesiones que incluyen hiperplasia epitelial, adenosis, papilomas, cicatriz radial e hiperplasia ductal atípica¹². El término zona gris o borderline¹³

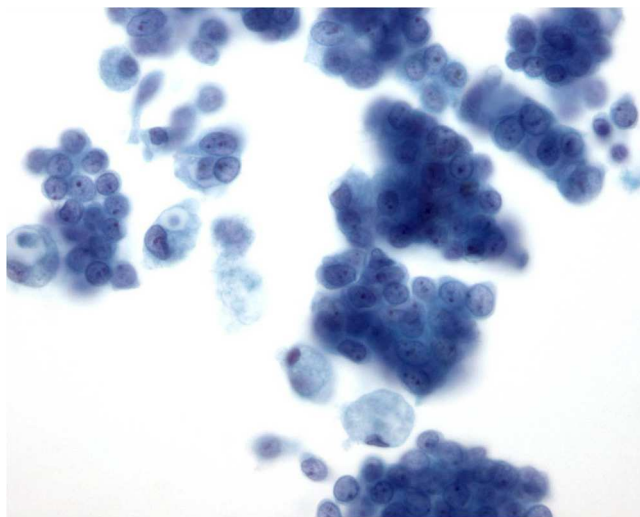


Figura 2 Extensión de material procedente de la punción de un carcinoma procesado con citología líquida. Destaca el fondo limpio de la preparación y la disposición en monocapa de las células (Papanicolaou, $\times 40$).

hace referencia a este grupo de lesiones, que son difíciles de diferenciar de algunas variantes de carcinoma in situ.

Ventajas

La PAAF permite un diagnóstico rápido (en minutos), de bajo coste, con un procedimiento mínimamente invasivo que las pacientes aceptan fácilmente, tanto física como psicológicamente, con una alta sensibilidad y fiabilidad diagnóstica¹⁴. Evita la cirugía en lesiones benignas, permite planificar el tratamiento en cada paciente, evaluar las lesiones múltiples, diferenciar entre lesiones mamarias y ganglios linfáticos intramamarios, tomar muestras del tumor para realizar biomarcadores tumorales^{1,15}, como receptores hormonales (fig. 3), índice de proliferación o expresión de Her2neu, o para estudios moleculares, como inestabilidad de microsatélites por técnicas de FISH en pacientes con alto riesgo de cáncer de mama¹⁶.

La PAAF está indicada en casi todas las lesiones mamarias, ya sean palpables o hallazgos radiológicos, con finalidad tanto diagnóstica como terapéutica. Permite el diagnóstico de neoplasias primarias benignas y malignas, tumores metastásicos, linfomas, lesiones epiteliales atípicas y procesos inflamatorios¹.

En las lesiones quísticas, a la vez que diagnóstica, la PAAF se considera también terapéutica al evacuar el quiste. Si después de la evacuación del quiste persiste una masa residual, esta debe de ser nuevamente puncionada.

También está indicada en el diagnóstico de recidivas o para realizar una mejor estadificación en cáncer localmente avanzado¹⁷.

Otra importante indicación es la valoración de la afectación de los ganglios axilares (fig. 4) en el momento del diagnóstico, para planificar la conducta a seguir en cada caso, quimioterapia neoadyuvante en caso de afectación ganglionar o estudio de ganglio centinela en los casos negativos para malignidad¹¹.

Asimismo, permite estudiar lesiones que no pueden explicarse desde un punto de vista fisiológico, sobre todo en pacientes jóvenes, y lesiones persistentes o sospechosas en pacientes con historia familiar.

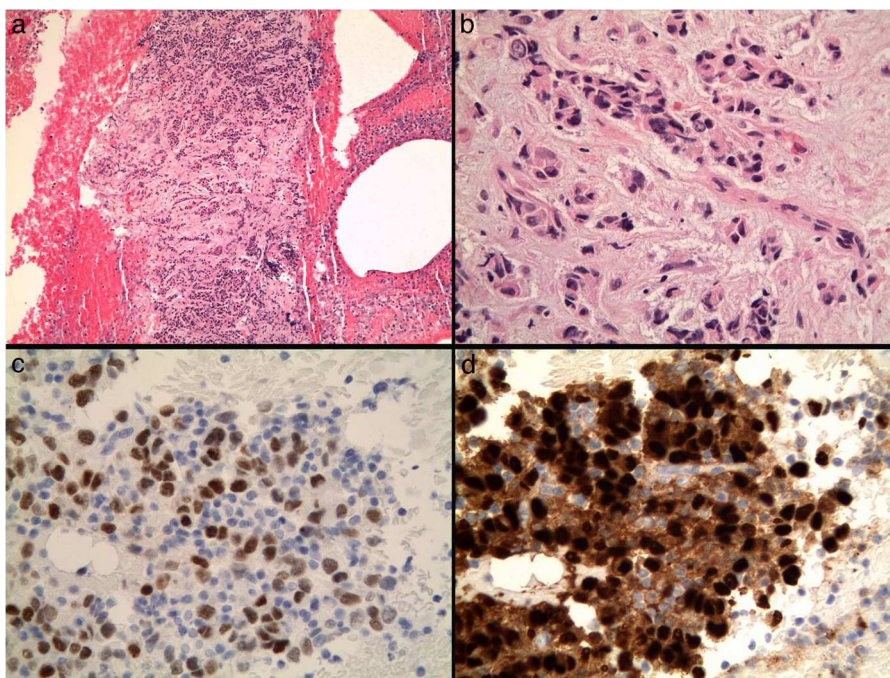


Figura 3 Sección histológica de bloque celular, a y b) que muestra un fragmento de estroma con infiltración tumoral (hematoxilina-eosina, $\times 4$ y $\times 40$). Estudio inmunohistoquímico de receptores hormonales en el bloque celular: c) estrógenos ($\times 40$), y d) progesterona ($\times 40$).

La interpretación inmediata del resultado permite una rápida planificación del tratamiento, y en los casos de benignidad, reduce la ansiedad de la paciente.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones de la PAAF de mama es la imposibilidad de diferenciar el carcinoma in situ del infiltrante, importante para determinar el manejo clínico de la paciente. Algunos autores^{18,19} postulan que la infiltración

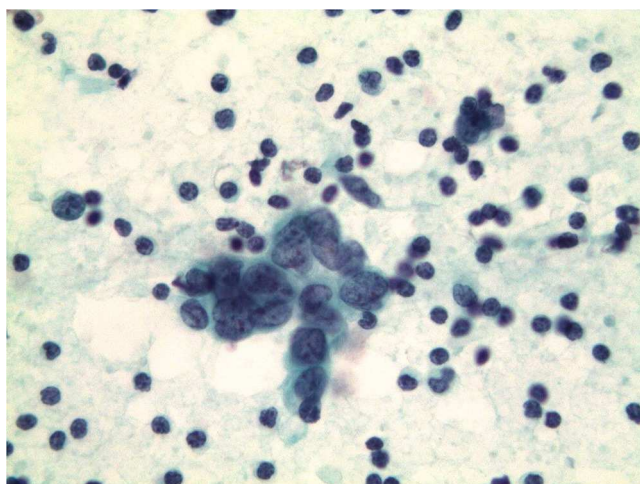


Figura 4 Extensión con linfocitos y células epiteliales tumorales correspondientes a la punción de un ganglio axilar metastásico (Papanicolaou, $\times 40$).

estromal que puede verse en las extensiones, o sobre todo en secciones del bloque celular, podrían predecir la invasión tumoral (fig. 3).

Otra de las limitaciones es la dificultad diagnóstica de las lesiones proliferativas con atipia²⁰, también conocidas como de la zona gris o borderline, principalmente la hiperplasia ductal atípica, difícil de diferenciar de carcinomas de bajo grado, ya que el diagnóstico específico se basa en el patrón arquitectural, que no puede apreciarse en las extensiones. También puede ser problemático el diagnóstico de lesiones como cicatrices radiales, adenosis esclerosante o atipia del epitelio plano. El diagnóstico de lesión proliferativa puede llegar a representar hasta un 10% de todos los diagnósticos¹. Otras limitaciones son la tipificación de las lesiones papilares²¹, las lesiones mucinosas y la falta de un diagnóstico específico en las lesiones benignas.

Los diagnósticos erróneos «pitfalls»²² pueden ser debidos a que la lesión no está representada en el material aspirado, a un mal procesamiento de la muestra (artefacto de extensión, fijación o tinción), o por falta de comunicación entre la persona que realiza la punción y la que interpreta la citología¹².

Las principales causas de diagnósticos falsos negativos son:

- Pequeños focos de carcinoma en el contexto de una lesión predominantemente benigna, como cambios fibroquisticos con metaplasia apocrina.
- Carcinoma originado en una lesión proliferativa compleja.
- Carcinomas bien diferenciados, algunos subtipos histológicos específicos, como carcinoma tubular o coloide, o

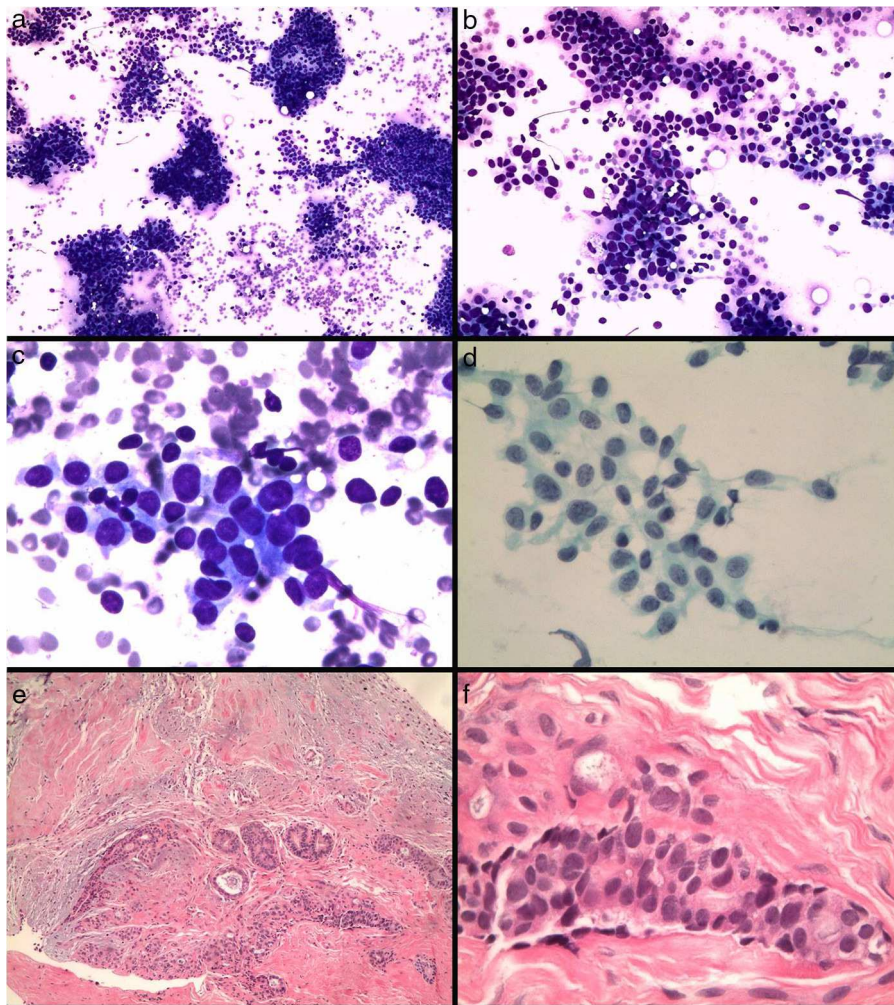


Figura 5 Fibroadenoma diagnosticado erróneamente de carcinoma. a y b) Extensiones citológicas muy celulares con células epiteliales que se disponen en placas y aisladas (Diff-Quick, $\times 10$ y $\times 20$). c) Células de núcleo grande, con nucléolo y alteración de la relación núcleo/citoplasma (Diff-Quick, $\times 40$). d) Placa de células epiteliales con tendencia a la dehiscencia (Papanicolaou, $\times 40$). e) El estudio histológico de la lesión muestra un fibroadenoma (hematoxilina-eosina, $\times 4$), f) con marcada atipia del componente epitelial (hematoxilina-eosina, $\times 40$).

algunos tipos de tumores poco frecuentes, tales como carcinoma metaplásico o apocrino.

- Carcinomas extensamente necróticos o quísticos.
- Errores de muestreo, sobre todo en lesiones pequeñas, profundas o con estroma desmoplásico
- Extensiones inadecuadas.

Las principales causas de falsos positivos son:

- Preparaciones subóptimas por artefacto de extensión o fijación que pueden exagerar los cambios celulares dando lugar a diagnósticos de atipia. La valoración de la muestra está limitada cuando las extensiones son poco celulares.
- El fibroadenoma es la causa más frecuente de falsos positivos^{3,14,22} por la atipia que pueden presentar las células epiteliales, que pueden ser dominantes en las extensiones (fig. 5).
- Lesiones papilares.
- Cambios asociados a la lactancia o el embarazo²².

- Atipia reactiva¹⁴ por cambios epiteliales regenerativos asociados a mastitis, necrosis grasa, intervención quirúrgica o posradioterapia; en estos casos la información clínica es fundamental.

- Metaplasia apocrina.
- Tumores de anejos cutáneos.

El índice de falsos negativos es generalmente inferior al 5% en la punción de lesiones palpables, y de entre un 5-10% en las no palpables, índice mucho mayor que el de falsos positivos. La experiencia de quien realiza la punción y del citopatólogo disminuye los falsos positivos y negativos, y aumenta la precisión diagnóstica²³. Todos los resultados falsos positivos o negativos deben seguirse con BAG guiada por radiología^{14,24}.

La sensibilidad de la PAAF disminuye en lesiones pequeñas²⁵, menores de 5mm, cada día más frecuentes, dada la mayor precisión de las técnicas de imagen, así como en los tumores que son predominantemente quísticos, necróticos o hemorrágicos. La desmoplasia de la lesión

también dificulta la aspiración de células tumorales, que quedan atrapadas por la fibrosis. Asimismo, son difíciles de aspirar las lesiones que se localizan en planos profundos de la mama.

La incidencia de diagnósticos no concluyentes en citología mamaria varía entre un 4 y un 18% según las series, siendo los fibroadenomas y los cambios fibroquísticos las causas más frecuentes³.

Complicaciones

El índice de complicaciones es generalmente mínimo, y cuando se producen son de índole menor. El más frecuente es el dolor, sobre todo en las punciones de la zona subareolar. La siembra de células tumorales en el trayecto de punción de la aguja es excepcional. Otras complicaciones incluyen hemorragia, hematomas, infección y reacción vagal en el momento de la punción. No se han descrito contraindicaciones de la técnica.

Conclusión

La PAAF es una técnica simple, de bajo coste, que permite un diagnóstico rápido de alta efectividad, aunque la interpretación citológica de algunas lesiones mamarias puede ser difícil. Desde la introducción de programas de screening mamográfico ha aumentado la dificultad del diagnóstico citológico por la mayor proporción de carcinomas de bajo grado y lesiones proliferativas de pequeño tamaño detectadas. Debido a la menor efectividad de la PAAF en lesiones no palpables, esta suele reemplazarse por la BAG en el estudio de lesiones detectadas por screening, aunque precisa de más tiempo para poder emitir el diagnóstico y el coste es mayor en esta última. A pesar de la menor utilización de la PAAF, esta continúa siendo la técnica de elección para evaluar lesiones metastásicas, recidivas y realizar estudio de ganglios axilares.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. La autora declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. La autora declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ali SZ, Parwani AV. Breast Cytopathology. En: Rosenthal DL, series editor. Series: Essentials in Cytopathology, Vol. 4. Springer; 2007.
2. Kooistra B, Wauters C, Wobbes T, Strobbe L. Conclusiveness of fine needle aspiration in 2419 histologically confirmed benign and malignant breast lesions. *Breast*. 2011;20:229–32.
3. Kanhoush R, Jorda M, Gomez-Fernandez G, Wang H, Mirzabeigi M, Ghorab Z, et al. 'Atypical' and 'suspicious' diagnoses in breast aspiration cytology. *Cancer*. 2004;25:164–7.
4. Brancato B, Crocetti E, Bianchi S, Catarzi S, Risso GG, Bulgaresi P, et al. Accuracy of needle biopsy of breast lesions visible on ultrasound: Audit of fine needle versus core needle biopsy in 3233 consecutive samplings with ascertained outcomes. *Breast*. 2012;21:449–54.
5. Willems SM, van Deurzen CH, van Diest PJ. Diagnosis of breast lesions: Fine-needle aspiration cytology or core needle biopsy? A review. *J Clin Pathol*. 2012;65:287–92.
6. Komatsu K, Nakanishi Y, Seki T, Yoshino A, Fuchinoue F, Amano S, et al. Application of liquid-based preparation to fine needle aspiration cytology in breast cancer. *Acta Cytol*. 2008;52:591–6.
7. Wauters CA, Kooistra B, Stroobe LJ. The role of laboratory processing in determining diagnostic conclusiveness of breast fine needle aspirations: Conventional smearing versus a monolayer preparation. *J Clin Pathol*. 2009;62:931–4.
8. Veneti S, Daskalopoulou D, Zervoudis S, Papatotiriou E, Ioannidou-Mouzaka L. Liquid-based cytology in breast fine needle aspiration. Comparison with the conventional smear. *Acta Cytol*. 2003;47:188–92.
9. Khan SA. The role of ductal lavage in the management of women at high risk for breast carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5:145–51.
10. Krishnamurthy S, Sneige N, Thompson PA, Marcy SM, Singletary SE, Cristofanilli M, et al. Nipple aspirate cytology in breast carcinoma. *Cancer*. 2003;99:97–104.
11. Masood S. Expanded role of cytopathology in breast cancer diagnosis, therapy and research: The impact of fine needle aspiration biopsy and imprint cytology. *Breast J*. 2012;18:1–2.
12. Weigner J, Zaradawi I, Braye S. The true nature of atypical breast cytology. *Acta Cytol*. 2013;57:464–72.
13. Masood S, Rosa M. Borderline breast lesions: Diagnostic challenges and clinical implications. *Adv Anat Pathol*. 2011;18:190–8.
14. Orell SR, Miliuskas J. Fine needle biopsy cytology of breast lesions. A review of interpretative difficulties. *Adv Anat Pathol*. 2005;12:233–45.
15. Ramljak V, Sucic M, Vrdoljak DV, Borojevic N. Expression of Ki-67 and p27 (Kip1) in fine-needle aspirates from breast carcinoma and benign breast diseases. *Diagn Cytopathol*. 2011;39:333–40.
16. Sneige N, Liu B, Ying G, Gong Y, Arun BK. Correlation of cytologic findings and chromosomal instability detected by fluorescence in situ hybridization in breast fine-needle aspiration specimens from women at high risk for breast cancer. *Mod Pathol*. 2006;19:622–9.
17. Nassar A. Core needle biopsy versus fine needle aspiration biopsy in breast. A historical perspective and opportunities in the modern era. *Diagn Cytopathol*. 2011;39:380–8.
18. Klijanienko J, Katsahian S, Vielh P, Masood S. Stromal infiltration as a predictor of tumor invasion in breast fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol*. 2004;30:182–6.
19. Istvanic S, Fischer AH, Banner BF, Eaton DM, Larkin AC, Khan A. Cell blocks of breast FNAs frequently allow diagnosis of invasion or histological classification of proliferative changes. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:263–9.
20. Field A, Mak A. The fine needle aspiration biopsy diagnostic criteria of proliferative breast lesions: A retrospective statistical analysis of criteria for papillomas and radical scar lesions. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:386–97.
21. Ueng SH, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. A review. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:893–907.
22. Orell SR. Pitfalls in fine needle aspiration cytology. *Cytopathology*. 2003;14:173–82.

23. Feoli F, Paesmans M, van Eeckhout P. Fine needle aspiration cytology of the breast: Impact of experience on accuracy, using standardized cytologic criteria. *Acta Cytol.* 2008;52:145–51.
24. Kooistra B, Wauters C, Strobbe L. Indeterminate breast fine-needle aspiration: Repeat aspiration or core needle biopsy? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:281–4.
25. Georgieva RD, Obdeijn IM, Jager A, Hoening MJ, Tilanus-Linthorst MM, van Deurzen CHM. Breast fine-needle aspiration cytology performance in the high-risk screening population: A study of BRCA1/BRCA2 mutations carriers. *Cancer Cytopathol.* 2013;121:561–7.