

6 Guías de Garantía de Calidad en Anatomía Patológica

6a Procedimientos no operatorios para citología e histología

6b Biopsia abierta y especímenes quirúrgicos

6 Guías de Garantía de Calidad en Anatomía Patológica

6a

**Procedimientos no operatorios para
citología e histología**

Editor

C.A.Wells

Elaborado por el Grupo de trabajo de la CE sobre patología para el cribado de cáncer de mama

I. Amendoeira², N. Apostolikas³, J.P. Bellocc⁴, S. Bianchi⁵, W. Boecker⁶, B. Borisch⁷, G. Bussolati⁸, C.E. Connolly⁹, G. Cserni¹⁰, T. Decker¹¹, P. Dervan¹², M. Drijkoningen¹³, I.O. Ellis¹⁴, C.W. Elston¹⁴, V. Eusebi¹⁵, D. Faverly¹⁶, P. Heikkila¹⁷, R. Holland¹⁸, H. Kerner¹⁹, J. Kulka²⁰, J. Jacquemier²¹, M. Lacerda²², J. Martinez-Penuela²³, C. De Miguel²⁴, H. Nordgren²⁵, J.L. Peterse²⁶, F. Rank²⁷, P. Regitnig²⁸, A. Reiner²⁹, A. Sapino⁸, B. Sigal-Zafrani³⁰, A.M. Tanous³¹, S. Thorstenson³², E. Zozaya²³, C.A. Wells¹

1. Departamento de histopatología, St. Bartholomew's Hospital Medical School, Londres, RU
2. Departamento de patología, Instituto de Patología & Inmunología Molecular da Universidade do Porto y Hospital S.João, Porto, Portugal
3. Departamento de patología, Saint Savvas Hospital, Atenas, Grecia
4. Servicio de anatomía patológica, Hospital de Hautepierre, Estrasburgo, Francia
5. Departamento de patología humana y oncología, Universidad de Florencia, Florencia, Italia
6. Gerhard-Domagk Institut fur Pathologie, Universitat von Munster, Munster, Alemania
7. Departamento de patología, Université de Genève, Ginebra, Suiza
8. Universidad de Turín, Depto. de ciencias biomédicas y oncología humana, Via Santena 7, Turín 10126, Italia
9. Departamento de patología, Clinical Sciences Institute, University College Hospital, Galway, Irlanda
10. Departamento de patología, Hospital Universitario del Condado de Bács-Kiskun, Kecskemét, Hungría
11. Departamento de patología, Unidad de la mama, Centro médico HELIOS, Berlín, Alemania
12. Departamento de patología, Mater Hospital, University College, Dublín, Irlanda
13. Pathologische Ontleedkunde, Hospital Universitario, Leuven, Bélgica
14. Departamento de histopatología, City Hospital, Nottingham, RU
15. Sezione Anatomia Patologica M. Malpighi, Universita di Bologna, Ospedale Bellaria, Boloña, Italia
16. Laboratorio CMP, Bruselas, Bélgica
17. Instituto Haartman, Universidad de Helsinki, Helsinki, Finlandia
18. Centro nacional de especialización y formación en el cribado de cáncer de mama, Academisch Ziekenhuis Nijmegen, Nijmegen, Países Bajos
19. Departamento de patología, Rambam Hospital, Haifa, Israel
20. Segundo instituto de patología, Semmelweis University, Budapest, Hungría
21. Institut Paoli Calmettes, Marsella, Francia
22. Laboratorio de Histopatología, Centro Regional De Oncología De Coimbra, Coimbra, Portugal
23. Departamento de patología, Hospital de Navarra, Pamplona, España
24. Departamento de patología, Hospital Virgen del Camino, Pamplona, España
25. Patologilaboratoriet, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Suecia
26. Departamento de patología, Instituto de Cáncer de Países Bajos, Amsterdam, Países Bajos
27. Departamento de patología, Rigshospitalet, Hospital Universitario de Copenhague, Copenhague,
28. Institut fur Pathologie der Karl-Franzens Universitat Graz, Graz, Austria
29. Instituto de patología, Donauspital, Viena, Austria
30. Institut Curie, Département de Biologie des Tumeurs, París, Francia
31. Division d'Anatomie Pathologique, Laboratoire National de Sante, Luxemburgo
32. Departamento de patología y citología, Hospital del Condado de Kalmar, Kalmar, Suecia

El Grupo de trabajo europeo agradece la contribución de los miembros del Comité Nacional de Coordinación de la Patología de Cribado de Cáncer de Mama del Reino Unido, y los diversos patólogos que han ofrecido su comentario sobre las guías británicas que forman una gran parte de la base de estas guías.

Grupo de autores británicos:

Dr. I.O. Ellis¹, Dr. S. Humphreys², Dr. M. Michell³, Dr. S.E. Pinder¹, Dr. C.A. Wells⁴, Dr. H.D. Zakhour⁵.

1. Depto. de histopatología, Nottingham City Hospital, Londres
2. Depto. de histopatología, Preston Hall Hospital, Maidstone
3. Dept Radiology, Kings College Hospital, Londres
4. Depto. de histopatología, St Bartholomew's Medical School, Londres
5. Depto. de histopatología, Arrowe Park Hospital, Wirral

Miembros del Comité Nacional de Coordinación de la Patología de Cribado de Cáncer de Mama del Reino Unido:

Dr Al-Sam, Dr N Anderson, Prof T J Anderson, Dr L Bobrow, Dr I Buley, Mr D Coleman, Dr E Connolly, Dr J Coyne, Dr N S Dallimore, Dr I O Ellis (Chairman), Prof C W Elston, Dr S Humphreys, Mrs S Kodikara, Dr D A S Lawrence, Dr J Lowe Dr J Macartney, Dr S Moss, Dr D Parham, Mrs J Patnick, Dr S E Pinder, Dr C Quinn, Dr A J Robertson, Dr J Shrimankar, Prof R A Walker, Dr C A Wells, Mr R Winder, Dr H D Zakhour.

La versión anterior de estas guías también está disponible en formato multimedia como parte del proyecto BreakIT de Giunti Ilabs, Via Ponte Calvi 3/15 1624 Génova, Italia.

6a.1 Introducción

El diagnóstico no operatorio representa la norma en la valoración del cribado de cáncer de mama. Su papel en la detección de lesiones malignas es intentar aportar un diagnóstico definitivo que permita una derivación rápida para el tratamiento, preferentemente mediante un procedimiento único. El diagnóstico no operatorio definitivo de las dolencias benignas también es fundamental, al evitar la cirugía y permitir volver a la recitación rutinaria.

En este contexto, las biopsias con aguja gruesa (BAG) realizada mediante pistolas automatizadas para biopsias y, recientemente, mediante sistemas asistidos por vacío (BAV, biopsia asistida por vacío, o "mamotomo") son herramientas de gran aceptación que han llevado a introducir la histología además de, o en sustitución de la citología tradicional mediante aspiración por aguja fina (PAAF). En todas las situaciones clínicas, pero sobre todo en las lesiones no palpables observadas en la patología de cribado, los patólogos deben trabajar con equipos multidisciplinarios y es esencial que mantengan una estrecha comunicación con radiólogos y clínicos.

El objeto de estas guías es poner al día a los patólogos respecto al papel que juegan los diagnósticos invasivos mínimos mediante PAAF, BAG y BAV, y su uso en la valoración del cribado de mama. El documento y los anexos también detallan los mecanismos utilizados para valorar la calidad, tanto de los procedimientos citológicos e histológicos no operatorios, como de los informes en el cribado de cáncer de mama.

6a.2 Uso de técnicas diagnósticas no operatorias

Todas las técnicas de obtención de muestras comparten un mismo objetivo: que la muestra obtenida sea representativa de la anomalía encontrada en la mamografía o ecografía. A menudo, esta anomalía representa una lesión, pero a veces es sólo la expresión de una distorsión tisular no patológica de la estructura glandular mamaria.

Todos los casos deben someterse a un diagnóstico diferencial exhaustivo que incluya la obtención de imágenes y el examen clínico previos a la realización de PAAF o BAG. Las características de las imágenes de lesiones sospechosas se demuestran mediante proyecciones mamográficas, entre ellas las de ampliación microfocal para la microcalcificación y las de compresión local, y el examen con ultrasonidos. Las características de las imágenes anómalas detectadas por mamografía se valoran para determinar la probabilidad de malignidad. Esta información, unida al resultado del examen clínico, debe ser considerada conjuntamente con los resultados de PAAF y/o BAG en una reunión multidisciplinaria con el fin de decidir el siguiente paso¹.

Los resultados de la citología y de la BAG de las lesiones no palpables no deben interpretarse de forma aislada. Inevitablemente, el número de resultados inadecuados y falsos negativos es mucho más elevado para las lesiones no palpables. Cuando los resultados de las imágenes son muy indicativos de una posible malignidad y el resultado de la PAAF o BAG son insuficientes, normales o benignas, la decisión deberá basarse en los resultados de las imágenes. En casos en los que existan diferencias entre técnicas y no se llegue a un consenso en el debate multidisciplinario, el caso se someterá a revisión y se tomará una decisión en cuanto a repetir el procedimiento de muestreo, realizar una BAV o derivar para biopsia abierta. Si el procedimiento de obtención de muestras inicial fue PAAF, se considerará el uso de BAG como procedimiento de repetición. Los procedimientos no operatorios deben realizarlos preferiblemente los radiólogos especializados en la adquisición de imágenes de la mama, o bien un equipo multidisciplinario asistido por un radiólogo especialista¹.

El operador que realice la PAAF/BAG debe enviar al patólogo las características radiológicas de la lesión, es decir: nódulo espiculado, lesión estrellada, nódulo bien definido (quiste sólido o complejo, microcalcificación, distorsión morfológica, incluido el tamaño, y distribución especialmente en el caso de microcalcificación). La comparación entre la terminología utilizada por los radiólogos y los patólogos resulta útil para adiestrarlos en el sentido de compartir y correlacionar los resultados diagnósticos de cada especialidad (Tabla 1).

Tabla 1: Terminología preferida por los radiólogos y el principal diagnóstico diferencial histopatológico

| | |
|---|---|
| Nódulo espiculado | Carcinoma invasivo |
| Lesión estrellada invasivo, normalmente de grado bajo/intermedio | Cicatriz radial, lesión esclerosante compleja, carcinoma |
| Nódulo bien definido | Quiste, (fibro)adenoma, hamartoma, tumor filodes carcinoma invasivo (grado alto), carcinoma papilar enquistado, carcinoma mucinoso, carcinoma medular |
| Microcalcificación, ramificación gruesa | Mastitis de células plasmáticas, CDIS de grado alto |
| Microcalcificación, agrupación gruesa | Necrosis grasa, fibroadenoma, quistes CDIS de grado intermedio/alto; CLIS (raramente) |
| Microcalcificación, agrupación fina bajo/intermedio | Adenosis esclerosante, quistes, CDIS de grado |
| Distorsión morfológica | Involución, cicatriz radial, CIL, CDIS (raramente) |

Todo diagnóstico definitivo de PAAF/BAG es el resultado de integrar los datos suministrados por el patólogo y el radiólogo. Incluye:

1. El análisis del patólogo y su categoría diagnóstica, independientemente de la imagen mamográfica/ecográfica.
2. Un resultado benigno (C2/B2) debe correlacionarse con la imagen mamográfica/ecográfica y el grado de sospecha radiológica, con el fin de establecer si la muestra es suficiente para distinguir los resultados benignos no representativos de los resultados benignos representativos
Debe tenerse en cuenta lo siguiente:
 - la duda en cuanto a si la muestra es o no representativa surge en la práctica con todos los resultados citológicos o histológicos benignos
 - una muestra citológica celular no siempre indica que la muestra es adecuada
 - la comparación de los resultados histológicos con la imagen mamográfica/ecográfica es necesaria para juzgar si la muestra es representativa. Esta comparación exige una coordinación estrecha entre el radiólogo y el patólogo.

Una evaluación óptima de las lesiones de mama exige dedicación y experiencia. Los mejores resultados se obtienen cuando sólo un equipo experimentado realiza los procedimientos PAAF o BAG/BAV, y su actuación se somete a una auditoría sistemática.

6a.3 Elección de la técnica para la obtención de la muestra.

Las anomalías significativas de la mama deben valorarse mediante BAG o PAAF^{2,3}. La evidencia actual sugiere que una biopsia con aguja gruesa de calibre 14, realizada correctamente, aporta mayor sensibilidad y especificidad que el procedimiento PAAF cuando se trata de microcalcificaciones, asimetrías y distorsiones morfológicas^{4,5}.

La biopsia de aguja gruesa también facilita el diagnóstico definitivo de las lesiones benignas. PAAF puede ser el procedimiento preferente en algunos centros para la toma de muestras en lesiones masivas y carcinomas obvios, pero sólo en aquéllos en que se haya alcanzado un nivel de excelencia satisfactorio⁶.

Aunque algunas unidades de cribado proporcionan de inmediato los informes del PAAF durante la valoración, esto no es esencial. Los radiólogos que intervienen en la valoración deben garantizar que poseen la especialización y experiencia necesarias para llevar a cabo los procedimientos de BAG y PAAF controlados por estereotaxia y ultrasonido¹. Se debe contar de antemano con protocolos locales escritos que definan claramente las indicaciones para las técnicas de PAAF, BAG y BAV.

I. Citopatología mediante aspiración con aguja fina (PAAF)

Los aspectos técnicos de la toma de muestras con PAAF se recogen en el Anexo 1.

La exactitud de la técnica PAAF depende de tres factores principales:

- Que la muestra sea adecuada y representativa de la lesión
- Que el procesamiento sea adecuado y la tinción carezca de artefactos
- Que la interpretación del material citológico sea exacto y se transmita en un informe claro al resto del equipo clínico

El procedimiento puede fallar en cualquiera de las etapas de la preparación (aspiración, extensión y tinción) incluso antes de la interpretación del diagnóstico. La confianza y experiencia del especialista en aspiración son vitales para obtener una muestra satisfactoria. Esta parte del procedimiento, al igual que otras, no debe delegarse al principiante.

La técnica PAAF es menos costosa que la técnica BAG y consume menos tiempo. La toma de muestras y el procesamiento tardan menos y, en consecuencia, hacen posible un diagnóstico inmediato. También puede resultar útil aspirar ganglios axilares clínica o radiológicamente anormales, ya que una citología positiva puede ayudar a clasificar los estadios de la axila y obviar la necesidad de un procedimiento de ganglio centinela^{5a,5b}. Sin embargo, el procedimiento PAAF presenta algunos puntos débiles:

- Puede mostrar escasez de células y dar lugar a una tasa de muestras insuficientes del 10-15%^{6,7,8,9,10}. Es más probable que las extensiones con escasez celular se obtengan de lesiones como los fibroadenomas esclerosados, la adenosis esclerosante o el carcinoma lobular invasivo¹¹.
- Aporta células aisladas de su entorno, lo cual no permite analizar la morfología del tejido. Esto significa lo siguiente:
 - exige la intervención de un patólogo muy especializado y debidamente formado
 - es muy difícil distinguir las lesiones proliferantes benignas de los carcinomas claramente diferenciados^{11,12,13,14}
 - es más difícil correlacionar la técnica PAAF con la imagen radiológica. Un diagnóstico exacto de las lesiones benignas comunes salvo quistes, ganglios linfáticos intramamarios y fibroadenomas más habituales, puede ser difícil y dar lugar a dudas. En consecuencia, puede requerirse un control histológico mediante BAG o cirugía si existen dudas tras una valoración triple¹⁰.

II. Biopsia con aguja gruesa (BAG)

Las biopsias de aguja gruesa son muestras tisulares de poco volumen que permiten el análisis histológico. Se obtienen utilizando “pistolas” automáticas reutilizables o desechables y agujas desechables, de 18-G a 12-G. La más habitual es la 14-G.

Estas técnicas se han evaluado^{15,16} para comprobar su fiabilidad y limitaciones en función de las distintas indicaciones. Resultan adecuadas para las masas palpables o no palpables pero pueden ser insuficientes para microcalcificaciones.

La biopsia se realiza con anestesia local tras una microincisión cutánea; cinco pases para lesiones nodulares y diez pases para la microcalcificaciones ofrecen la máxima concordancia con la biopsia abierta^{16a,17}.

- La técnica BAG puede caracterizar lesiones de forma más completa que la técnica PAAF y proporcionar un diagnóstico definitivo en un mayor porcentaje de casos
- Puede distinguir entre el carcinoma invasivo y el carcinoma in situ
- Permite una mejor caracterización de las lesiones asociadas a la microcalcificación que la técnica PAAF
- Puede utilizarse para valorar factores farmacoterapéuticos importantes, como el estado de los receptores de esteroides y Her2/Neu

La interpretación de biopsias con aguja gruesa exige experiencia y conocimiento sobre las lesiones de mama complejas. La tinción inmunohistoquímica adicional puede resultar útil para el diagnóstico diferencial. Al igual que con la técnica PAAF, el diagnóstico por BAG debe incluirse en una valoración triple durante una reunión multidisciplinar en la que se decida la terapia, ya que puede obtenerse un diagnóstico tanto por exceso como por defecto. Por ejemplo, cuando las biopsias con aguja gruesa obtenidas por estereotaxia para el diagnóstico de microcalcificaciones contienen CDIS, se encuentra carcinoma invasivo hasta en un 20% de los casos^{18,21}.

Series publicadas de biopsias de mama con aguja gruesa guiadas por imagen demuestran que con la técnica BAG es posible obtener una gran sensibilidad y especificidad, comparado con la PAAF (véase el anexo 1). No se han demostrado diferencias en las molestias experimentadas por las pacientes sometidas a PAAF y BAG.

III. Biopsia de aguja gruesa asistida por vacío (BAV)

En determinados tipos de anomalía mamográfica, en particular las microcalcificaciones de moderada o baja sospecha, hace falta un mayor volumen de tejido para que el diagnóstico sea preciso. Esto se consigue con la técnica BAV. La cánula de biopsia incorpora un tubo de vacío que aplica presión negativa a la cámara de recogida de muestras donde es aspirado el tejido mamario contigüo. La sonda de la biopsia se introduce y se coloca en la mama guiada por imagen. El vacío se activa y se aspira tejido de la mama a la cámara de recogida de biopsia; a continuación, un cilindro de corte giratorio pasa por dentro de la sonda y separa el material de la biopsia del tejido circundante. La muestra de la biopsia se obtiene retirando el cilindro de corte al tiempo que se aplica presión negativa, mientras la sonda principal permanece dentro de la mama. Se pueden obtener varias muestras girando la sonda de la biopsia dentro de la mama, para que el puerto de la biopsia se aplique a diferentes zonas del tejido de la mama. Entre las potenciales ventajas de este sistema está la posibilidad de obtener un mayor volumen de tejido para el examen histológico, y la evacuación rápida de cualquier hematoma formado en el lugar de la biopsia. Con ello se garantiza la buena calidad y la ausencia de hematomas en las muestras obtenidas.

Con anestesia local, tras una incisión cutánea de 5 mm, la técnica BAV permite al radiólogo obtener de 5 a 25 cilindros de tejido de 8-G o 11-G que deben radiografiarse en los casos de microcalcificación. En los casos en que se haya extirpado toda o un gran porcentaje de la lesión, debe introducirse, a través de la sonda de la biopsia, un pequeño marcador metálico y desplegarlo en el lugar de la biopsia.

Los consumibles son caros y esta técnica a menudo se reserva para las lesiones no palpables, sobre todo la microcalcificación^{19,20}, o para la excisión de una anomalía benigna en la que es posible evitar una intervención. Normalmente se utiliza bajo estereotaxia, en mesas especiales digitales, pero también puede guiarse por ultrasonido.

Los resultados publicados sobre la técnica BAV han demostrado una tasa más baja de muestras erróneas y una mayor exactitud en la detección de tumores invasivos pequeños asociados a una zona del CDIS²¹. Por consiguiente, debe tenerse en cuenta la probable naturaleza histológica subyacente de la lesión según las características de las imágenes a la hora de decidir el método de toma de muestras que se va a utilizar.

6a.4 Indicaciones

Para indicar el grado de sospecha del radiólogo debe utilizarse una clasificación de imágenes simple (véase el capítulo sobre la garantía de calidad (QA) en el diagnóstico de la enfermedad de la mama). Resulta útil para la gestión y auditoría multidisciplinar. La indicación y el método preferido para la biopsia no operatoria se deciden de acuerdo con el grado de sospecha y la índole de la lesión.

| | |
|----|------------------------------------|
| R1 | Normal/benigna |
| R2 | Lesión discreta de aspecto benigno |
| R3 | Indeterminada |
| R4 | Sospecha de malignidad |
| R5 | Características malignas |

Si se desea, se puede utilizar una clasificación más compleja y numéricamente precisa como el sistema A.C.R. Birads^{21a}.

Para optimizar el tratamiento, debe elegirse un diagnóstico histológico no operatorio en lugar de un examen mediante biopsia abierta y preparación congelada^{22,23}.

6a.5 Complicaciones y cambios derivados de PAAF, BAG y BAV

Las técnicas PAAF, BAG y BAV destacan por presentar escasas complicaciones, pero sí han de tenerse en cuenta algunos problemas poco frecuentes como dolor, hematoma, neumotórax, desmayos, eliminación de la lesión por BAG o BAV, infarto completo de la lesión, cambios reactivos del estroma y desplazamiento de células epiteliales en el trayecto de la biopsia y por drenaje linfático. Los cuatro últimos conciernen a los patólogos.

I. Eliminación de la lesión por BAG o BAV

Las lesiones pequeñas, especialmente las agrupaciones muy pequeñas de microcalcificación pueden eliminarse por completo si se muestrean exhaustivamente. En tales casos, no se encuentran otras lesiones residuales en la muestra de la excisión, aunque se haga un examen exhaustivo. En estos casos debe realizarse siempre una valoración patológica rigurosa, como la recomendada en la sección B en relación con la evidencia histológica del trayecto de una biopsia con aguja gruesa y debatirse en una reunión multidisciplinar, para garantizar que la biopsia se ha realizado en la zona correcta. La muestra de BAG/BAV puede utilizarse para aportar información pronóstica si no se encuentran otras lesiones.

II. Desplazamiento de células tumorales

El desplazamiento de células tumorales se observa cada vez más gracias a la técnica BAG²⁴, un proceso que también se ha descrito después de un PAAF²⁵. Esto puede generar dificultades con el diagnóstico histopatológico en la excisión subsiguiente. Se aprecian islotes de células fuera de la lesión principal, a menudo dentro de un trayecto con una respuesta de tejido fibroblástico e histiocítico que indica el lugar en el que se obtuvo la muestra anterior. El desplazamiento raramente se observa más allá de escasos milímetros de la fuente de las células. El reconocimiento del trayecto hace que la identificación correcta del desplazamiento por lo general sea directa. Los grupos celulares desplazados de las lesiones papilares "in situ" o CDIS pueden imitar al carcinoma invasivo. Deben buscarse signos de trauma derivados del muestreo no operatorio. Aunque aún no está clara la importancia clínica de este fenómeno, debe evitarse un diagnóstico de cáncer invasivo. La observación debe incluirse en el informe^{24,26,27,28,29}. El drenaje linfático de células epiteliales desplazadas por BAG se ha observado como émbolos en vasos aferentes y senos marginales de ganglios linfáticos en pacientes con CDIS o incluso lesiones de mama benignas²⁸ pero estos no producen una reacción tisular ni muestran evidencia de actividad metastásica.

III. Infarto completo de la lesión

El infarto completo de una lesión tras BAG o PAAF se ha notificado como un incidente poco habitual³⁰ especialmente en fibroadenoma o lesiones enquistadas como el adenoma ductal y el carcinoma papilar enquistado. En estos casos debe utilizarse la biopsia con aguja para la clasificación y otro manejo de la lesión.

IV. Cambios reactivos

Tanto PAAF como BAG pueden inducir una reacción miofibroblástica florida en el trayecto de la aguja, que puede dar lugar a una interpretación errónea (como neoplasia mesenquimal, o carcinoma metaplásico).

Tras la biopsia con aguja puede observarse infarto parcial y proliferación de células fusiformes con metaplasia escamosa, lo que puede originar un sobrediagnóstico.

6a.6 Guías para la elaboración de informes de muestras obtenidas mediante BAG y BAV

Esta sección del documento está diseñada para ayudar en la clasificación de muestras obtenidas mediante BAG y BAV con aguja.

6a.6.1 Información y manejo de muestras

Para una interpretación correcta de las biopsias con aguja gruesa hace falta conocer los detalles de los hallazgos, tanto clínicos como de las imágenes (mamografía/ultrasonido), debiendo facilitarse esta información en el impreso de petición. El impreso de petición completo debe incluir datos clínicos que especifiquen los hallazgos de las imágenes, el lugar de las biopsias y el número de núcleos.

El protocolo de fijación de tejido debe basarse en un procedimiento estándar acordado entre los departamentos que intervienen.

Las biopsias realizadas a partir de microcalcificaciones deben radiografiarse para establecer la presencia de calcificación. La radiografía de la muestra debe ir acompañada de un comentario sobre la presencia de microcalcificación representativa de la lesión mamográfica en la muestra.

Las biopsias deben colocarse de inmediato en una solución fijadora y enviarse sin demora al laboratorio.

El procedimiento de radiografía de la muestra no debe interferir con la fijación rápida. Antes de la fijación, la muestra debe disponerse de forma recta, y si son varias, de forma paralela. Se aconseja no colocar más de cuatro muestras BAG en un solo chasis.

En casos de microcalcificación mamográfica, deben examinarse otros niveles si la calcificación no es evidente de inmediato en el examen histológico. En los casos problemáticos, otros niveles y/o la radiografía de bloques de parafina pueden resultar útiles.

Figura 1a: Impreso de informe de muestras BAG/BAV

Impreso de BAG/BAV del cribado de mama

Apellidos _____ Nombres _____

Fecha de nacimiento _____

Nº de cribado _____ Nº de hospital _____

Centro _____ Nº de informe _____

Lado Derecho Izquierdo Cuadrante: _____

Datos clínicos: _____

Categoría radiológica R1 R2 R3 R4 R5

Aspecto radiológico

| | | | | |
|---|---|--|---------------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Masa espiculada | <input type="checkbox"/> Lesión estrellada | <input type="checkbox"/> Microcalcificación, | <input type="checkbox"/> ramificación | <input type="checkbox"/> gruesa |
| <input type="checkbox"/> Masa bien definida | <input type="checkbox"/> Distorsión morfológica | | <input type="checkbox"/> agrupación | <input type="checkbox"/> fina |

Técnica de localización Palpación Estereotáxica Guiada por ultrasonido

Tipo de muestra BAG BAV Número de cilindros ____

Calcificación presente en la radiología de muestra Sí No Radiografía no vista

Calcificación histológica Ausente En cambios benignos En malignidad En ambos

Opinión del patólogo B1. No interpretable/Sólo tejido normal

- . Benigna
- . Lesión con potencial de malignidad desconocido
- . Sospecha de malignidad
- . Maligna

a. Carcinoma in situ

b. Carcinoma invasivo

c. Estado invasivo no valorable

d. Otra malignidad

Patólogo _____ Profesional encargado de realizar la biopsia _____

Fecha _____

Observaciones _____

Figura 1b: Impreso de informe de muestras obtenidas mediante BAG/BAV

| | | | | |
|---|--|---|---|---------------------------------------|
| Información opcional: | | | | |
| Lesión benigna | | | | |
| <input type="checkbox"/> Fibroadenoma | <input type="checkbox"/> Papiloma individual | <input type="checkbox"/> Papiloma múltiple | | |
| <input type="checkbox"/> Cambio fibroquístico | <input type="checkbox"/> Adenosis esclerosante | <input type="checkbox"/> Lesión esclerosante compleja/cicatriz radial | | |
| <input type="checkbox"/> Mastitis periductal/Ectasia ductal | <input type="checkbox"/> Cambio de células columnares | | | |
| Otros (por favor, especifique) _____ | | | | |
| Proliferación epitelial | | | | |
| <input type="checkbox"/> No presente | <input type="checkbox"/> Presente sin atipia | <input type="checkbox"/> Presente con atipia (ductal) | | |
| <input type="checkbox"/> No presente | <input type="checkbox"/> Presente con neoplasia intraepitelial lobular | | | |
| <input type="checkbox"/> No presente | <input type="checkbox"/> Cambio de células columnares con atipia | | | |
| Lesión maligna | | | | |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma in situ | <input type="checkbox"/> No presente | <input type="checkbox"/> Ductal | <input type="checkbox"/> Lobular con necrosis | |
| <input type="checkbox"/> Grado CDIS | <input type="checkbox"/> Alto | <input type="checkbox"/> Intermedio | <input type="checkbox"/> Bajo | <input type="checkbox"/> No valorable |
| <input type="checkbox"/> Carcinoma invasivo | <input type="checkbox"/> No presente | <input type="checkbox"/> Presente | | |
| <input type="checkbox"/> Estado del receptor de estrógenos: | | <input type="checkbox"/> Positivo | <input type="checkbox"/> Negativo | |
| _____ Puntuación rápida (Allred) | | | | |
| <input type="checkbox"/> No realizada | | | | |
| Observaciones _____ | | | | |
| _____ | | | | |

6a.6.2 Registro de información básica

El radiólogo del cribado de mama que solicita el examen patológico debe proporcionar información sobre la naturaleza de la anomalía mamográfica y las características clínicas.

Centro/lugar

Escriba el nombre del centro, clínica, departamento, etc. de valoración donde se ha obtenido la muestra.

Lado

Indique izquierdo o derecho.

Para muestras de ambos lados, utilice un impreso diferente para cada lado.

Cuadrante

Aquí se introduce el cuadrante de la lesión índice.

Categoría radiológica

Aquí se introduce la valoración radiológica de la lesión índice.

Aspecto radiológico

Esta sección del impreso debe rellenarla el clínico e indicar la anomalía radiológica.

- Masa espiculada
- Lesión estrellada
- Masa bien definida
- Microcalcificación. El radiólogo solicitante debe clasificarla como gruesa o fina y de ramificación o agrupación
- Distorsión morfológica

Técnica de localización

Por favor, escoja uno de los términos siguientes:

- Palpación BAG guiada por palpación
- Estereotáxica BAG/BAV guiada por estereotaxia
- Guiada por ultrasonido CB/BAV guiada por ultrasonido.

Número de cilindros

Si se conoce, indique el número de muestras BAG obtenidas.

Se recomienda identificar como tales a los cilindros que contengan calcificación, y enviarlos por separado al patólogo.

Calcificación presente en la radiología de muestra

Indique si hay calcificación visible en la radiografía de la muestra, si está disponible.

Calcificación histológica

Indique si hay presencia de calcificación en la muestra y, en caso afirmativo, si existe asociación a una lesión benigna o maligna.

Patólogo

Nombre del patólogo que elabora el dictamen histológico. El patólogo debe estar registrado en la oficina de cribado.

Profesional

Escriba el nombre del profesional que realiza la biopsia.

Fecha

Escriba la fecha de notificación de los resultados.

Campo de comentarios

Este campo de texto libre sirve para hacer constar información adicional.

Otra información opcional

En algunos casos puede resultar útil registrar otra información. Este será el caso especialmente cuando

se contemple quimioterapia neoadyuvante o primaria, o para muestras de BAV en las que pueda extirparse la lesión entera. Los campos elegidos son los pertinentes extraídos del impreso de histología principal (véase la sección B).

6a.6.3 Categorías de informes

Es importante recordar que tras el examen histológico de muestras tanto de BAG como de BAV se ofrece realizar una clasificación de categoría patológica (B1- 5) y con ello cumplir la función del proceso de valoración, y que no está diseñado para proporcionar un diagnóstico definitivo, aunque esto es posible en la mayoría de los casos. Por lo tanto, si bien casi todas las muestras pueden clasificarse de inmediato como normales, benignas o malignas, ha de reconocerse que esto no es posible en un porcentaje reducido (probablemente menos del 10%) de ellas. Las siguientes guías para la elaboración de informes han sido ideadas pensando en ello y deben utilizarse para todas las lesiones detectadas mediante cribado (microcalcificación, anormalidades morfológicas y lesiones masivas). También es importante tener presente que, aunque existen cinco categorías de informes similares a las utilizadas en la citología mediante aspiración con aguja fina (PAAF), éstas no son equivalentes.

B1. Tejido normal/no interpretable

Esto indica una muestra de tejido normal con o sin presencia de estructuras parenquimatosas de la mama; por consiguiente, esta categoría resulta igualmente apropiada para una muestra que incluya ductos y lóbulos de la mama normal, o sólo tejido adiposo/fibroso. Un informe B1 debe incluir una descripción de los componentes presentes y un comentario sobre la presencia de estructuras epiteliales de la mama.

Las muestras con diagnósticos B1 pueden contener microcalcificación, por ejemplo dentro de los lóbulos involutivos.

En estos casos, es importante que los patólogos y radiólogos se reúnan para confirmar la naturaleza de la microcalcificación en la muestra histológica. Los focos pequeños de calcificación dentro de los lóbulos de involución son frecuentes y a menudo demasiado pequeños como para ser mamográficamente visibles, por lo que un informe que meramente registre la presencia de esta calcificación sin comentarios adicionales sobre su naturaleza, tamaño y lugar puede resultar engañoso y dar lugar a una tranquilidad falsa. Las mamografías no demuestran una microcalcificación, ni sola ni en agrupaciones, inferior a 100 micrones de diámetro.

Excepcionalmente algunas muestras pueden clasificarse como no interpretables, por ejemplo debido a un impacto excesivo de la aguja en el momento del corte. Estas muestras también deben clasificarse como B1 aunque algunos expertos prefieren que se clasifiquen como B0.

B2. Lesión benigna

Una muestra se clasifica como B2 Benigna cuando contiene una anormalidad benigna. Esta categoría resulta apropiada para una variedad de lesiones benignas, entre ellas fibroadenomas, cambios fibroquísticos, adenosis esclerosante y ectasia ductal, y se amplía para incluir otras lesiones parenquimatosas como abscesos y necrosis grasa.

En algunos casos puede resultar difícil establecer la presencia de una determinada lesión, por ejemplo si se aprecian cambios fibroquísticos menores. Una vez más, en estos casos el enfoque multidisciplinar es vital para establecer si las características histopatológicas están en consonancia con los hallazgos radiológicos y clínicos. Quizás sea apropiado y prudente clasificar la lesión como B1 en vez de B2 si sólo hay presencia de cambios muy ligeros; estas características histopatológicas resultarían claramente insuficientes para explicar una lesión masiva bien definida, y la clasificación B2 no sería adecuada.

B3. Lesión con potencial de malignidad desconocido

Esta categoría consiste fundamentalmente en lesiones que pueden proporcionar una histología benigna en BAG, pero o bien son conocidas por mostrar heterogeneidad o bien por presentar un mayor riesgo (aunque bajo) de malignidad asociada.

La categoría B3 presenta una tasa de malignidad inferior en una biopsia quirúrgica posterior (25%) comparada con la categoría B4 (66%). La mayoría de las lesiones B3 exigen excisión quirúrgica, pero todos estos casos deben ser analizados en una reunión multidisciplinar preoperatoria.

I. Lesiones papilares

Las lesiones papilares pueden presentar heterogeneidad intralesional y el muestreo limitado que se consigue con BAG puede pasar por alto áreas de cáncer in situ. Por consiguiente, estas lesiones también deben designarse en su mayoría como B3 de potencial maligno incierto. En raras ocasiones cuando se han tomado varias muestras de una lesión pequeña y se han enviado para su examen patológico, puede contemplarse una clasificación B2 benigna. A la inversa, cuando una muestra de una lesión papilar en BAG presenta atipia, por ejemplo muy sospechosa de carcinoma papilar in situ, en ocasiones puede resultar más apropiada una designación B4.

II. Cicatriz radial/lesión esclerosante compleja

Las biopsias que presentan las características de una cicatriz radial/lesión esclerosante compleja como las áreas de hialinización, elastosis o atrapamiento tubular con proliferación epitelial deben clasificarse como B3 si representan la causa de la anomalía radiológica^{30a}. En realidad, estas lesiones son heterogéneas y un porcentaje de ellas está asociado a atipia o malignidad (en general NIL o CDIS de grado bajo).

III. Neoplasia intraepitelial lobular (NIL)

Una proliferación epitelial normal de células pequeñas dentro de lóbulos moderadamente dilatados que el patólogo considere representativa de neoplasia intraepitelial lobular o NIL (que reagrupe HLA y CLIS) debe clasificarse como B3: este proceso no tiene obligatoriamente las mismas consecuencias de manejo que un diagnóstico de CDIS pero podría contemplarse una excisión quirúrgica diagnóstica. Sin embargo, la neoplasia intraepitelial lobular es a menudo un hallazgo fortuito en una biopsia con aguja gruesa de una lesión detectada mediante cribado, y es esencial someterla a un debate multidisciplinar ya que la anomalía identificada radiológicamente puede no estar representada. Además, puede ocurrir que una NIL descubierta casualmente en una excisión quirúrgica de la mama no conlleve el mismo riesgo y pronóstico que una NIL diagnosticada mediante BAG/BAV de una anomalía mamográfica³¹. Estos casos han de ser manejados con cautela.

En ocasiones puede resultar imposible clasificar una proliferación epitelial de células pequeñas en lóbulos y/o ductos, ya sea como neoplasia lobular o como CDIS de grado bajo, y en estos casos es prudente y debe contemplarse una categoría numérica más alta (B4 o B5). En estos casos, la E-cadherina puede ayudar con el diagnóstico diferencial³². La NIL pleomórfica también puede clasificarse como B5. Sin embargo, actualmente no existe información de seguimiento definida sobre estas lesiones y su manejo debe ser sometido a debate en un foro multidisciplinar.

IV. Proliferación epitelial atípica de tipo ductal

La definición de hiperplasia ductal atípica (HDA) se deriva de las muestras de resección quirúrgicas y se basa en una combinación de criterios histológicos, morfológicos y de extensión. Existe un intervalo de gravedad que abarca desde aquellas que resultan insuficientes para un diagnóstico definitivo de CDIS pero son muy sospechosas hasta aquellas que solamente presentan un grado bajo de atipia, normalmente morfológica que requiere valoración adicional. En algunos casos, la clasificación adecuada puede ser B4 en lesiones muy sospechosas de CDIS. Estas proliferaciones deben separarse claramente de la hiperplasia epitelial habitual (véase las dificultades).

No es posible obtener un diagnóstico definitivo de HDA con BAG. Se ha demostrado que las muestras de biopsia con aguja gruesa que incluyen focos de proliferaciones epiteliales atípicas de tipo ductal, de tamaño insuficiente para ser clasificadas como CDIS, en una resección quirúrgica posterior pueden formar parte de una lesión neoplásica in situ establecida con o sin invasión asociada. Esta opinión se basa en varios estudios que describen el diagnóstico quirúrgico posterior en casos descritos como HDA en BAG. En más del 50% de las muestras la biopsia escisional quirúrgica ha demostrado carcinoma in situ o bien invasivo³³. En consecuencia, el muestreo limitado de tejido que puede realizarse con las pistolas de BAG (a menudo mediante métodos estereotáxicos de identificación de focos de microcalcificación) puede aportar material insuficiente para un pronóstico definitivo de CDIS de grado bajo si solamente se obtienen escasos espacios ductales implicados. En todos los casos se indica la biopsia abierta para evaluar la lesión, definir su alcance y excluir el crecimiento invasivo. Debe quedar claro que la HDA no puede diagnosticarse mediante BAG, y que es incorrecto utilizar el término HDA para casos en los que las biopsias con aguja gruesa incluyen focos de proliferación epitelial intraductal atípica, o un área de CDIS claramente diferenciada de alcance insuficiente para una clasificación de CDIS. Estos deben diagnosticarse como proliferación epitelial atípica de tipo ductal.

V. Tumor filodes

Las lesiones fibroepiteliales que sugieren tumor filodes (estroma celular, hiperplasia del estroma y posiblemente alguna actividad mitótica) también deben designarse como B3. Por consiguiente, la presencia de un estroma celular dentro de una lesión fibroepitelial debe propiciar la búsqueda de otras características que puedan ayudar a diferenciarla de un fibroadenoma. Sin embargo, en la práctica esta distinción es a menudo imposible y una evaluación rigurosa de todo el cuadro clínico normalmente permitirá que se lleve a cabo un manejo adecuado. Evidentemente, los casos malignos deben clasificarse como B5.

B4. Sospecha de malignidad

Los problemas técnicos como muestras aplastadas o mal fijadas que contienen un carcinoma probable pero que no pueden aportar el diagnóstico definitivo es mejor incluirlos como B4. De manera similar, las células aparentemente neoplásicas contenidas en un coágulo de sangre o adheridas al aspecto externo de la muestra deben clasificarse como B4 sospechosas.

Un solo espacio ductal completo que presente un proceso proliferativo epitelial de alto grado inequívoco puede clasificarse como B5 maligno. Sin embargo, debe tenerse cuidado si se observa un espacio ductal, o una parte del mismo, que contenga un proceso epitelial muy atípico sobre todo si no hay necrosis; esto podría considerarse como sospechoso en lugar de definitivamente maligno. Sobre todo, ha de tenerse gran cuidado si las células epiteliales presentan alguna característica de un fenotipo apocrino, que puede representar una proliferación apocrina atípica en lugar de CDIS.

El manejo de casos clasificados como B4 por lo general consistirá o bien en biopsia escisional diagnóstica del área o repetición del muestreo por BAG para obtener un diagnóstico definitivo. No debe realizarse cirugía terapéutica como consecuencia de un diagnóstico de BAG B3 o B4.

B5. Maligna

Esta categoría es apropiada para casos de malignidad inequívoca en BAG. Debe realizarse una posterior clasificación de malignidad in situ e invasiva siempre que ello sea posible. Otras formas de malignidad como el linfoma maligno también pueden clasificarse como B5.

I. Neoplasia intraepitelial lobular (véase B3 infra)

La neoplasia intraepitelial lobular se incluye en la categoría B3, ya que no tiene las mismas consecuencias de manejo que un diagnóstico de CDIS o de malignidad invasiva. No obstante, la variante pleomórfica de NIL con comedonecrosis puede clasificarse como B5.

II. Carcinoma ductal in situ

Una de las ventajas de BAG es que puede permitir la diferenciación entre el carcinoma in situ y el invasivo. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que debido a un error de muestreo, la presencia exclusiva de CDIS en la muestra no excluye la posibilidad de presencia de un foco invasivo. En aproximadamente un 20% de los casos muestreados por métodos estándar se identificará carcinoma invasivo coexistente en la muestra de excisión quirúrgica subsiguiente²¹. En el informe de BAG puede indicarse el grado nuclear, la morfología y la presencia de necrosis dentro del CDIS. En particular, debe registrarse la presencia de calcificación asociada. Las biopsias de piel para identificar la enfermedad de Paget también pueden registrarse como procedimientos diagnósticos no operatorios y pueden clasificarse como corresponda.

III. Carcinoma invasivo

Una ventaja de la técnica BAG con respecto a la PAAF es la capacidad de diagnóstico positivo de una invasión. El carcinoma mamario invasivo puede identificarse de forma inequívoca en BAG con un valor predictivo positivo del 98%³⁴. Como ya se indicó, no obstante, el valor predictivo negativo para la invasión es de sólo 80% cuando sólo se identifica CDIS. Puede conseguirse una valoración del grado y tipo de carcinoma (aunque la concordancia con el grado y tipo final no es absoluta y, si se lleva a cabo, debe interpretarse con cautela)^{35,36}.

6a.6.4 Problemas y dificultades en el diagnóstico

Entre las dificultades y los escollos de diagnóstico con BAG se encuentran muchas de las lesiones que producen dificultades en el diagnóstico con PAAF (véase *más adelante*). Sin embargo, otras lesiones pueden presentar determinados problemas de diagnóstico en muestras biopsiadas.

I. Cambios menores

Las distorsiones morfológicas menores observadas mamográficamente también pueden dar lugar a cambios mínimos, como un ligero aumento de la fibrosis estromal en la biopsia. Estas deben colocarse en la categoría B1 con un comentario referente a la correlación con la mamografía. La involución asimétrica del tejido mamario, un objetivo habitual de la biopsia, puede dar lugar a dichos cambios.

II. Hamartoma y lipoma

Una histología normal puede indicar que la lesión no ha sido muestreada. Sin embargo, esto no tiene por qué ser así. En el caso de algunas lesiones benignas como las hamartomas y lipomas cabría esperar unas características histológicas aparentemente normales en BAG. Estas deben colocarse en la categoría B1 con un comentario referente a la correlación con la mamografía.

III. Hiperplasia estromal pseudoangiomatosa (HEPA)

La HEPA consiste en espacios pseudovasculares tipo hendidura anastomosantes, que son o bien acelulares o bien están revestidos de células estromales fusiformes finas. Puede ser difusa y constituir un hallazgo casual, o nodular e imposible de diferenciar de un fibroadenoma en imágenes.

IV. Hiperplasia ductal habitual (HDH)

La hiperplasia ductal habitual (HDH) y otras formas de hiperplasia benigna como la del tipo ginecomastoideo se observan con frecuencia en las muestras. Al igual que con la HDH en las muestras de excisión quirúrgica, la falta de uniformidad y de distribución/ordenamiento de células epiteliales caracterizadas por un núcleo anodino y escasez de mitosis resulta útil a la hora de llegar a un diagnóstico. La hiperplasia epitelial habitual de tipo ginecomastoideo con una morfología micropapilar no debe confundirse con CDIS micropapilar. La coloración inmunohistoquímica con citokeratina 5/6 puede resultar útil para la diferenciación entre HDH y CDIS³⁷. La HDH es un hallazgo fortuito, debiendo haber otros cambios presentes para explicar una anomalía radiológica. La HDH no suele estar asociada a la microcalcificación (pero sí los quistes o la adenosis esclerosante). La HDH normalmente no forma una masa (pero sí puede hacerlo cuando esté presente como parte de una lesión esclerosante compleja).

V. Atipia epitelial en la unidad ductolobular terminal (UDLT).

Una atipia leve del epitelio dentro de las unidades lobulares es uno de los problemas que se encuentran con mayor frecuencia en las muestras de BAG. Debe tenerse cuidado de no diagnosticar por exceso estos grados mínimos de atipia, que pueden representar hiperplasia epitelial habitual, cambio apocrino o cambios reactivos (por ejemplo adyacentes a un procedimiento de muestreo anterior). Dicha atipia debe clasificarse como B1 (tabla 4). A la inversa, los grados más severos de atipia pueden reflejar cancerización de lóbulos por CDIS de grado alto.

VI. Cambios de células columnares (CCC) con y sin atipia epitelial plana (OMS 2003)

Los cambios de células columnares de la mama representan un espectro de lesiones que tienen en común la presencia de células epiteliales columnares que revisten unidades ductolobulares terminales de dilatación variable^{38,39}. Han sido reconocidas de forma variable como "lóbulos quísticos atípicos", "metaplasia de células columnares", "hiperplasia de células columnares", "alteración columnar con proyecciones y secreciones apicales prominentes (ACPSP)". En la edición 2003 de la OMS sobre la clasificación de tumores de la mama se definen como "lesiones epiteliales planas"⁴⁰. El interés de estas lesiones en la patología del cribado de cáncer de mama está vinculado a la presencia de microcalcificación granular o psamomatosa dentro de los lóbulos afectados observada en la mamografía y que requiere de biopsia con aguja gruesa para su diagnóstico histológico. De hecho, una gran variedad de cambios citológicos, con agrandamiento nuclear y superposición de múltiples capas, estratificación y

formación de penachos del epitelio luminal, sin hiperplasia del mioepitelio está asociada a un cambio morfológico básico de lóbulos dilatados. Estos parámetros deben tenerse en cuenta para clasificar las lesiones como "cambio de célula columnar o hiperplasia sin atipia" (B2) (no hay células atípicas, no hay formación de penachos celulares), cambio de célula columnar o hiperplasia con atipia (B3) (células atípicas con alguna formación de penachos celulares y múltiples capas de células) y carcinomas ductales in situ de grado bajo (B5) que abarcan formas de carcinomas in situ de cribiformes a micropapilares (adherentes).

VII. Atipia apocrina y CDIS apocrina

La atipia apocrina, sobre todo cuando está asociada a una lesión esclerosante como la adenosis esclerosante (llamada "cambio apocrino dentro de la adenosis esclerosante") puede resultar muy difícil de identificar correctamente en muestras de diagnóstico no operatorio. En BAG, grandes núcleos, a menudo con nucléolos prominentes, pueden ser confundidos con CDIS si también hay pleomorfismo presente. Debe buscarse el aspecto citoplasmático eosinofílico granular típico de las células apocrinas. El CDIS apocrino puro es relativamente raro; en lesiones de grado alto, un crecimiento sólido en ductos dilatados con fibrosis periductal e infiltrado linfocítico, y características de malignidad como atipia significativa, mitosis, apoptosis y comedonecrosis son criterios de malignidad⁴¹. En lesiones de grado bajo debe buscarse como evidencia de confirmación una morfología compleja (cribiforme o micropapilar) así como la extensión continua con afectación de múltiples ductos. Deben valorarse con cautela los grados leve o moderado de proliferación apocrina con características atípicas en un espacio ductal y quizás sea prudente no registrar un diagnóstico definitivo sino clasificar dicho proceso como B3, de potencial maligno incierto. A la inversa, el cambio apocrino papilar intraquístico debe clasificarse como benigno (B2).

VIII. Cambio por lactancia

El cambio focal por lactancia puede observarse en mujeres que no están dando de mamar ni embarazadas y que pueden ser nulíparas y/o posmenopáusicas. Los acinos afectados normalmente están revestidos de células vacuoladas e hinchadas con una morfología en tachuela pero, con menos frecuencia, puede parecer atípica con núcleos irregulares, grandes o picnóticos. Las células epiteliales pueden parecer degenerativas y raramente el proceso se confunde con una cancerización de lóbulos por CDIS. El reconocimiento de la vacuolización del citoplasma y la morfología en tachuela típica permitirán realizar un diagnóstico correcto.

IX. Lesiones esclerosantes/carcinoma tubular

Esta es la fuente más común de diagnóstico y tratamiento por exceso en las biopsias con aguja gruesa. Ambas lesiones suelen estar presentes como lesiones no palpables detectadas en la mamografía como una masa estrellada. Existe un riesgo de diagnóstico por exceso de carcinoma invasivo cuando se compara con el centro de una lesión esclerosante compleja en una biopsia de aguja gruesa, sobre todo por el hecho de que la disposición lobular normal puede resultar menos aparente que en una muestra de biopsia escisional. La coloración inmunohistológica para demostrar la presencia de una capa celular mioepitelial o una membrana basal intacta está indicada en casos de duda.

X. Adenosis microglandular/carcinoma tubular

En la adenosis microglandular, los túbulos redondos con luces abiertas no tienen células mioepiteliales. Las células tienen un citoplasma claro que expresa contundentemente pS100 y la membrana basal aún está presente⁴². En el carcinoma tubular, no hay presencia ni de células mioepiteliales ni de membrana basal.

XI. Proliferaciones estromales y lesiones de células fusiformes

Las proliferaciones estromales pueden causar dificultades de diagnóstico en las muestras de BAG. Opcionalmente, podrá obtenerse de la paciente una segunda muestra de biopsia que contenga una proliferación fibroblástica que puede representar la lesión diana, pero que puede reflejar la reacción y reparación del tejido en el lugar de la biopsia anterior. Si la lesión esta representada en el sitio de la biopsia, puede haber presencia de reacción asociada con histiocitos o incluso una necrosis grasa, y observarse hemosiderina. A veces un estroma fibroblástico puede ser identificado en una muestra de una paciente que no ha sido sometida anteriormente a una PAAF o BAG y que puede representar una proliferación de células fusiformes, como la fibromatosis, o parte de un tumor de células fusiformes

como un tumor de la vaina nerviosa o miofibroblastoma. En los tumores filodes también puede observarse una proliferación estromal y debe buscarse evidencia de un componente epitelial, realizando, por ejemplo, niveles adicionales. Los carcinomas metaplásicos o, raramente, los sarcomas primarios (véase lesiones raras) también pueden imitar a las proliferaciones estromales. Cuando no se puede realizar un diagnóstico histológico definitivo la anomalía debe declararse como una lesión de células fusiformes de histogénesis o naturaleza incierta, y clasificarse como B3.

XII. Tumores fibroepiteliales

Como se indicaba anteriormente, los tumores filodes raramente presentan dificultades a la hora de diferenciarlos de otras lesiones estromales. Es más común que el diagnóstico diferencial se sitúe entre un fibroadenoma benigno celular y un tumor filodes. Unas características que incluyan la atipia estromal, si está presente, pueden resultar útiles pero a la hora de valorar, el grado de celularidad del estroma es la característica más valiosa. En algunos casos poco habituales no es posible distinguir las dos lesiones y la muestra debe declararse como "lesión fibroepitelial" y clasificarse como B3, para evitar un diagnóstico por defecto de tumor filodes. Estos casos deben someterse a debate en reuniones multidisciplinarias.

XIII. Cambios inducidos por la radiación

Los cambios de la mama por radioterapia pueden ser difíciles de distinguir de focos de carcinoma recidivante o residual, tanto in situ como invasivo, o de sarcoma. La radiación puede inducir un grado de atipia epitelial o estromal, o cambios estromales, entre ellos los vasculares⁴³. La quimioterapia también puede acarrear cambios epiteliales⁴⁴.

XIV. Carcinoma lobular infiltrante

Los focos pequeños de carcinoma lobular invasivo pueden confundirse con células inflamatorias crónicas o células estromales reactivas, y a la inversa como ya se ha descrito en la lobulitis linfocítica⁴⁵. El patrón infiltrante en diana del carcinoma lobular clásico puede resultar útil, pero un proceso linfocítico reactivo también puede tener una distribución periductal o perilobular. La inmunohistoquímica con citokeratina para demostrar las células neoplásicas es útil en casos difíciles, pero el reconocimiento de una proliferación celular anormal exige vigilancia, ya que las características pueden ser leves.

XV. Lesiones tipo mucocela

Las lesiones tipo mucocela que producen mucina extracelular pueden estar asociadas a HDA, CDIS e incluso a carcinoma invasivo. Se analizan con mayor detalle en el apartado de PAAF (véase más adelante). Los casos no complicados por lesiones más graves han de clasificarse como B3 por BAG y deben ser extirpados.

6a.6.5 Lesiones raras

I. Linfoma

Como se indicaba anteriormente, el linfoma maligno raramente puede ser identificado en biopsias con aguja gruesa y debe clasificarse como B5 maligno.

La mayoría de estas lesiones son linfomas de células B grandes y difusos que pueden imitar la malignidad epitelial. Al igual que otros órganos, las células frecuentemente muestran menor cohesión, un ratio nucleocitoplasmático más elevado y no presentan las características morfológicas de carcinoma. Sin embargo, para evitar una clasificación errónea como carcinoma debe tenerse en cuenta un diagnóstico correcto que puede ser corroborado por inmunohistoquímica (CD45, CD20, CD3, CD30 etc.) para demostrar el fenotipo apropiado.

Los linfomas de grado bajo pueden ser más difíciles de distinguir, al imitar un proceso inflamatorio crónico. Debe intentarse la infiltración del epitelio lobular, y el grado del infiltrado linfocítico, si es alto, debe plantear la posibilidad de un proceso neoplásico. Será necesario un panel de marcadores linfocíticos para demostrar el inmunofenotipo de las células presentes y para permitir que se haga el diagnóstico correcto. Estos deben clasificarse como B5d.

II. Metástasis de la mama

La metástasis de la mama por lesiones malignas derivadas de otros lugares se reconoce bien aunque raramente se realiza una biopsia de ella. Una historia clínica completa es fundamental para evitar que un adenocarcinoma metastásico se diagnostique erróneamente como carcinoma de la mama primario. Entre las lesiones reconocidas como metastizantes de la mama se encuentran los tumores de pulmón, especialmente el carcinoma anaplásico de células pequeñas, así como los ováricos y renales, y los carcinomas prostáticos y neuroendocrinos, pudiendo observarse asimismo malignidades no epiteliales como melanoma, mielomas y rhabdomiosarcomas. Estas deben clasificarse como B5d.

Un panel de anticuerpos frecuentemente permite tanto la identificación del lugar probable de un adenocarcinoma metastásico como una investigación y manejo clínico adecuado. Los carcinomas de mama normalmente expresan citokeratina 7 pero no citokeratina 20, antígeno de la membrana epitelial, antígeno carcinoembriogénico para CEA/NCA, GCDFP-15 y aproximadamente el 80% expresará receptor de estrógenos.

III. Sarcomas

Los sarcomas de la mama primarios son poco habituales. Deben clasificarse como B5d y se originan casi siempre asociados a los tumores filodes, pero en muestras de BAG puede no haber presencia de un componente epitelial. Las vías de diferenciación más comunes en los tumores filodes son liposarcoma y fibrosarcoma, aunque es posible identificar otras diferenciaciones como osteosarcoma, condrosarcoma y rhabdomiosarcomas. Los angiosarcomas pueden ser una causa de diagnóstico falso negativo ya que pueden ser relativamente imperceptibles y anodinos, y confundirse con cambios inducidos por la radioterapia, sobre todo cuando tienen lugar en esta situación en la mama tratada, o con HEPA. El leiomiomasarcoma (y el leiomioma) primario puede encontrarse en la mama; observándose el último más frecuentemente en una zona retroareolar. Todas estas lesiones pueden ser difíciles de diagnosticar de forma definitiva en muestras de biopsia con aguja gruesa. Un índice elevado de sospecha unido al uso acertado de la inmunohistoquímica pueden facilitar o confirmar un diagnóstico pero la clasificación no diagnóstica de B3 o B4 es a menudo prudente.

6a.6.6 Valoración de la información de pronóstico

La gradación con BAG se puede realizar con bastante precisión^{35,36}. La evidencia actual sugiere que es posible obtener una concordancia entre el grado obtenido con BAG y el de la biopsia excisional definitiva hasta en un 75% de los casos. Sin embargo, debe dejarse claro a los médicos que el grado puede variar (casi siempre en un solo nivel) del de la muestra excisional subsiguiente. El recuento mitótico sobre todo puede ser más bajo en la BAG que en la muestra excisional, dando lugar, por consiguiente, a una puntuación demasiado baja de la muestra.

Los tumores también pueden tipificarse a menudo de acuerdo con las categorías más comunes, como carcinoma ductal o de tipo indiferenciado, o carcinoma lobular normal. Sin embargo, el carcinoma invasivo de tipo especial no puede predecirse con precisión, aunque sí puede sugerirse con un cierto grado de precisión en el informe de la BAG.

6a.6.7 Valoración del receptor de estrógenos (RE)

Se ha demostrado que la valoración del receptor de estrógenos (RE) en biopsias con aguja gruesa está correlacionada con la obtención de muestras excisionales quirúrgicas subsiguientes y también con la predicción de una respuesta a la terapia hormonal^{46,47}. Debe utilizarse un protocolo y un método de valoración estándar, al igual que para la determinación sobre las muestras de biopsia excisional (véase el apartado B). Los factores predictivos y pronósticos como RE y REH2 también pueden determinarse si las pacientes son candidatas para la terapia neoadyuvante.

6a.7 Guías para la elaboración de informes PAAF

El papel principal del diagnóstico citológico es distinguir los procesos benignos de los malignos. Los criterios generales comúnmente utilizados se ilustran en la Tabla 2. Es importante tener en cuenta que los patrones morfológicos e histológicos observados en la enfermedad de la mama tanto benigna como maligna son bastante variados, y esto se refleja en los aspectos citológicos. Por este motivo resulta útil conocer de antemano la histología de la mama antes de recurrir a la citología por aspiración con aguja fina. Este conocimiento puede mejorar la identificación de lesiones raras y reducir la cantidad de diagnósticos falsos positivos y negativos.

Esta sección de este documento está diseñada para ayudar en la clasificación e informes de muestras de PAAF.

La terminología y las entidades de diagnóstico citadas se describen más detalladamente en las Guías británicas². En un principio, la PAAF era el único método pero hoy ha sido sustituido en gran medida por la BAG. Sin embargo, en algunas situaciones y unidades la técnica PAAF puede ser útil. El capítulo dedicado a la citología en estas guías es bastante grande y refleja la dificultad de la técnica, más que su importancia relativa.

6a.7.1 Utilización del impreso del informe citológico

El impreso del informe citopatológico utilizado puede ser un impreso de informe independiente (Figura 2) o un impreso generado específicamente por un Sistema de cribado de mama en el que los datos de la paciente ya hayan sido rellenados por el ordenador. Ambos deben pedir básicamente la misma información, si bien el impreso generado por el ordenador puede disponer de espacios para información radiográfica, como potencia, mAs, lado y tipo de localización (palpable, ultrasonido, estereotáxica u otros procedimientos guiados por rayos X). El radiólogo del cribado de mama que solicita el examen citológico debe proporcionar información sobre la naturaleza, el tamaño y la distribución de la anomalía mamográfica y las características clínicas.

Tabla 2: Criterios diagnósticos generales para la identificación de condiciones benignas y malignas.

| Criterio | Benigna | Maligna |
|--|---|--|
| Cellularidad | Por lo general escasa o moderada | Por lo general elevada |
| Cohesión célula a célula | Buena con grandes capas simples ramificadas y definidas de células | Escasa con separación celular que da lugar a células disociadas con citoplasma o pequeñas agrupaciones de células intactas |
| Disposición celular | Por lo general en láminas planas (monocapas) con distancias uniformes entre los núcleos | Irregular con superposición de núcleos y disposición tridimensional |
| Tipos de célula | Mezclas de células epiteliales, mioepiteliales y otras, con fragmentos de estroma | Por lo general, población celular uniforme |
| Núcleos desnudos bipolares (elípticos) | Presentes, a menudo en grandes cantidades | No evidente |
| Fondo | Por lo general limpio salvo en dolencias inflamatorias o en lesiones quísticas | Sucio, debido a detritos necróticos (núcleos apoptóticos, calcificaciones), desmoplasia (estroma morado con fibroblastos), linfocitos y macrófagos |
| Características nucleares | | |
| Tamaño (en relación al tamaño de los hematíes) | Pequeño | Variable, a menudo grande, en función del tipo de tumor |
| Pleomorfismo | Raro | Común |
| Membranas nucleares (coloración PAP) | Lisas | Irregulares con mellas |
| Nucléolos (coloración PAP) | Indistintos o pequeños y únicos | Variables pero pueden ser prominentes, grandes y múltiples |
| Cromatina (coloración PAP) | Lisa o fina | Aglomerada y puede ser irregular |
| Características adicionales | Metaplasia apocrina, macrófagos espumosos | Mucina, luces intracitoplasmáticas; calcificaciones intraepiteliales psamomatosas |

Figura 2: Impreso de informe de muestras citológicas

Citopatología del cribado de cáncer de mama

Apellidos _____ Nombres _____

Fecha de nacimiento _____

Nº de cribado _____ Nº de hospital _____

Centro _____ Nº de informe _____

Lado Derecho Izquierdo Cuadrante: _____

Datos clínicos: _____

Categoría radiológica R1 R2 R3 R4 R5

Aspecto radiológico

Masa espiculada Lesión estrellada Microcalcificación, ramificación gruesa
 Masa bien definida Distorsión morfológica agrupación fina

Técnica de localización P Guiada por ultrasonido

Tipo de muestra

AAF (lesión sólida) AAF (quiste) Secreción del pezón Rascado del pezón o piel

Opinión del citólogo

- C1. Insatisfactorio
- C2. Benigna
- C3. Atipia probablemente benigna
- C4. Sospecha de malignidad
- C5. Maligna

Citólogo _____ Aspirado por _____

Fecha _____

Observaciones _____

6a.7.2 Registro de información básica

Centro/lugar

Escriba el nombre del centro, clínica, departamento, etc. de valoración donde se ha obtenido la muestra.

Lado

Indique izquierdo o derecho. Para muestras de ambos lados, utilice un impreso diferente para cada lado.

Cuadrante

El cuadrante de la lesión índice puede introducirse aquí.

Datos clínicos

Espacio para registrar información clínica, como carcinoma previo, etc.

Categoría y aspecto radiológico

Aquí se introduce la valoración radiológica de la lesión índice.

Tipo de muestra

Por favor, escoja uno de los términos siguientes:

- AAF (lesión sólida) Aspiración mediante aguja fina de una lesión sólida
- AAF (quiste) Aspiración mediante aguja fina de un quiste sometido a examen citológico
- Secreción del pezón Preparación citológica de la secreción de un pezón o lavado ductal
- Rascado del pezón o piel Preparación citológica de rascados del pezón o piel.

Técnica de localización

Por favor, escoja uno de los términos siguientes:

- Palpación AAF/PAAF guiada por palpación
- Guiada por ultrasonido AAF/PAAF guiada por ultrasonidos
- Guiada radiológicamente AAF/PAAF guiada por radiología (placa perforada o fenestrada)
- Estereotáxica AAF guiada por estereotaxia.

Patólogo

Nombre del patólogo que elabora el dictamen citológico. El patólogo debe inscribirse en la oficina de cribado.

Aspirado por

Escriba el nombre del profesional que realiza la aspiración mediante aguja fina.

Fecha

Escriba la fecha de notificación de las diapositivas.

Registro del Dictamen citológico

Véase la sección sobre Categorías de informes *infra*.

Campo de comentarios

Este campo de texto libre sirve para hacer constar información adicional.

6a.7.3 Categorías de informes

Preferentemente, se debe buscar un diagnóstico definitivo de malignidad o benignidad. La proporción de diagnósticos definitivos aumentará claramente con la experiencia del patólogo y del profesional que realiza la aspiración. Los problemas surgen cuando la escasez de la muestra o la interpretación de la morfología celular hace imposible conseguir una diferenciación clara.

C1. Insatisfactorio

La clasificación de un aspirado como "inadecuado" es, hasta cierto punto, una cuestión subjetiva y puede depender de la experiencia del profesional encargado de la aspiración o del que realiza la interpretación. Por lo general se basa en la presencia de un número suficiente de células epiteliales que aporten una muestra adecuada para una valoración fiable. La clasificación de una extensión como inadecuada se debe a varios motivos: Estos se dividen en tres grupos principales:

- Hipocelularidad
- Error en la aspiración, extensión o coloración
- Exceso de sangre.

En algunos casos puede haber información diagnóstica que puede transmitirse en el informe del texto adjunto, por ejemplo, fragmentos de tejido adiposo podrían respaldar un diagnóstico clínico de lipoma. Los aspirados de determinadas lesiones, como los quistes, abscesos, necrosis grasa y muestras de secreción del pezón pueden no contener células epiteliales, pero claramente no deben clasificarse como inadecuados.

Los incidentes preparatorios son, entre otros:

- Aplastamiento, cuando se utiliza demasiada presión en la extensión
- Secado, cuando las extensiones secas se dejan secar demasiado lentamente (las extensiones secas deben secarse rápidamente, colgarlas al aire acelera el secado) o cuando las extensiones fijadas en medio húmedo se han dejado secar antes de la fijación
- Espesor de las extensiones, cuando una superposición de sangre, fluido rico en proteínas o células oscurece el cuadro, haciendo imposible la valoración.

A menudo resulta útil incluir una observación sobre la causa de las muestras inadecuadas en el cuadro de Observaciones que se incluye en el impreso.

Puede utilizarse una serie de métodos para extender la muestra colocando una gota del material aspirado de la aguja en un portaobjetos de vidrio. Muchos de estos son variaciones de un mismo tema, pero la idea esencial es obtener una capa fina de material en la placa para permitir el secado rápido y conseguir una fijación secada al aire sin incidentes de aplastamiento importantes debido a una presión excesiva.

Todos los patólogos han recibido placas de clínicos en las que el aspirado se ha obtenido correctamente, pero que se ha estropeado por una técnica de extensión inadecuada. A veces resulta difícil remediarlo, pero un debate multidisciplinar y dar a conocer los problemas a los encargados de realizar las aspiraciones, sobre todo visual y microscópicamente, a menudo ayuda a aminorarlos. Si los problemas persisten, deberán contemplarse técnicas preparatorias alternativas, como las preparaciones por citocentrífuga o finas. Los criterios diagnósticos siguen siendo iguales que para las extensiones realizadas de la manera habitual.

C2. Benigna

- Indica una muestra adecuada sin evidencia de malignidad y, si es representativa, un informe negativo.
 - El aspirado en este caso es de escasa a moderadamente celular y tiende a consistir principalmente en células epiteliales ductales regulares. Estas generalmente aparecen dispuestas en capas simples y tienen las típicas características citológicas de benignidad. El fondo se compone generalmente de núcleos desnudos dispersos individuales y bipolares. Cuando las estructuras quísticas sean un componente del tejido mamario aspirado, una mezcla de macrófagos espumosos y células apocrinas pueden formar parte del cuadro. Fragmentos de tejido fibrograso y/o graso son hallazgos habituales.
 - Un diagnóstico positivo de dolencias específicas, por ejemplo: fibroadenoma, necrosis grasa, mastitis granulomatosa, absceso mamario, ganglio linfático, etc., puede ser sugerido si se presentan características específicas suficientes para establecer el diagnóstico con confianza y puede resultar útil en una correlación multidisciplinar.
-

C3. Atipia probablemente benigna

El aspirado aquí puede tener todas las características de un aspirado benigno según se describe en el párrafo anterior. Pero, además, existen algunas características que no se observan habitualmente en los aspirados benignos¹². Estas podrían ser cualquiera de las siguientes, o una combinación de ellas:

1. Pleomorfismo nuclear
2. Cierta pérdida de cohesión celular
3. Cambios nucleares y citoplasmáticos resultado de cambios proliferativos, cambios involutivos, embarazo o influencias de tratamiento (véase las dificultades del diagnóstico)
4. Las características anteriores pueden estar acompañadas de una alta celularidad.

C4. Sospecha de malignidad

Esta categoría debe utilizarse para los aspirados en los que hay características muy atípicas en la extensión, como cuando el patólogo está prácticamente seguro de que provienen de una lesión maligna pero aún así no se puede establecer un diagnóstico fiable.

Esto puede deberse a tres motivos principales:

1. La muestra es escasa o está conservada o preparada deficientemente, pero se observan algunas células con signos de malignidad
2. La muestra puede presentar algunas características de malignidad sin que aparezcan células claramente malignas. El grado de anormalidad debe ser más grave que en la categoría anterior (C3)
3. La muestra sigue un patrón general de benignidad con grandes cantidades de núcleos desnudos y/o láminas de células cohesionadas, pero con células ocasionales que muestran signos distintivos de malignidad

NO debe realizarse cirugía terapéutica como consecuencia de un diagnóstico C3 o C4.

C5. Maligna

- Indica una muestra adecuada que contiene células características de carcinoma o de otro proceso maligno.
- El intérprete debe sentirse cómodo con ese diagnóstico. No debe diagnosticarse malignidad basándose en un solo criterio. Para conseguir este diagnóstico se necesitará una combinación de las características contenidas en la tabla 3.

Calcificación

Para el radiólogo resulta muy útil que el patólogo notifique la presencia de calcificación en muestras tomadas mediante PAAF guiada estereotáxicamente o mediante placa perforada, cuando la anormalidad mamográfica sea una microcalcificación. Si la calcificación está presente en estas circunstancias, el radiólogo o el equipo multidisciplinar pueden estar más seguros de que la lesión ha sido biopsiada con exactitud y de que la posibilidad de un falso negativo debido a un fallo de aspiración es más baja. La calcificación por si sola no diferencia entre dolencias benignas y malignas. En casos de calcificación sin que exista una masa, una BAG es preferible a la PAAF.

6a.7.4 Dificultades de diagnóstico en la interpretación del PAAF de la mama

1. Diagnósticos potencialmente falsos positivos y sospechosos.

a. Dolencias frecuentes

I. Fibroadenoma

Las extensiones procedentes de fibroadenomas pueden ofrecer aspectos preocupantes con anisonucleosis y alguna disociación. Esto suele producirse en lesiones que van en aumento, ya que puede observarse en mujeres jóvenes y puede producirse en la población cribada, especialmente en mujeres que siguen una terapia sustitutiva hormonal. El dato que permite realizar un diagnóstico es la presencia de núcleos bipolares desnudos en el fondo limpio. Las extensiones que los contienen en cantidades considerables no deben diagnosticarse como malignas a menos que existan características claras de una lesión epitelial benigna (con conglomerados epiteliales benignos) así como conglomerados malignos y células malignas disociadas e identificables como una población celular perfectamente separada.

Estas extensiones, donde la aguja ha pasado a través de una lesión benigna y de otra maligna, pueden presentar muchas dificultades pero las dos poblaciones diferentes de células epiteliales deben ayudar a reconocerlas. Las extensiones procedentes de algunos tumores malignos contienen núcleos desnudos. Estos núcleos desnudos no son bipolares y tienen características malignas evidentes e idénticas a las células tumorales intactas coexistentes. En los fibroadenomas pueden reconocerse dos tipos de células en las agrupaciones.

II. Papiloma

La aspiración de papilomas normalmente obtiene aspirados celulares con agrupaciones en forma de astas de venado o coraliformes de células similares en cuanto a aspecto de baja potencia a las observadas en fibroadenomas aunque pueden parecer tridimensionales con márgenes nítidos. A veces en estas agrupaciones pueden observarse núcleos de tejido conectivo. En algunos casos puede encontrarse membrana basal de coloración morada (Giemsa) en columnas o esférulas (como en la esferulosis colágena). Las características de fondo son fluido quístico con macrófagos o células espumosas, normalmente en números reducidos. En los papilomas se observan núcleos bipolares desnudos pero generalmente no hay tantos como en los fibroadenomas. La variación en la morfología celular con células epiteliales columnares, cuboides y aplastadas con diferenciación apocrina es característica del papiloma. Por el contrario, la PAAF de carcinoma papilar intraquístico muestra un patrón muy celular dominado por un solo tipo de célula monomórfica columnar o plasmacitoide organizado en agrupaciones o filas nítidas sobrecoloreadas.

III. Células apocrinas

Las células apocrinas en extensiones pueden presentar un aspecto pleomórfico y disociarse. La degeneración de células apocrinas en fluidos quísticos también puede ofrecer un aspecto preocupante. Conocer la índole quística de la lesión y reconocer el citoplasma azul grisáceo, con o sin gránulos citoplasmáticos con coloraciones de Giemsa o citoplasma verde/rosado en coloraciones de Papanicolau/Hematoxilina-Eosina unido a un nucléolo central prominente, son la clave para identificar las células como apocrinas. El conocimiento del marcado pleomorfismo que puede producirse en células apocrinas con degeneración y una valoración rigurosa del patrón de celularidad y cromatina deben permitir la diferenciación del carcinoma apocrino raro. Los carcinomas del tipo celular apocrino se producen en la mama pero están presentes como una masa sólida con todas las características clínicas y radiológicas de malignidad. Si no se trabaja con el fluido quístico y existen dudas en cuanto a la índole de las células apocrinas, es mejor pecar de demasiado cauteloso y presentar un informe de C3 o C4.

IV. Necrosis grasa

La necrosis grasa es una incidencia frecuente en la mama como consecuencia de trauma, observado o no. La necrosis mamográficamente grasa puede dar lugar a anomalías variables: distorsión morfológica, una masa bien definida o estelar, con o sin calcificaciones que por lo general son gruesas y granulares. Puede haber sobrediagnóstico de PAAF, la extensión puede ser celular y las agrupaciones sobrecoloreadas de lipófagos e histiocitos pueden asemejarse a células epiteliales atípicas.

V. Ganglios linfáticos intramamarios

Estos no deben causar ningún problema si el patólogo reconoce las células como linfoides. Saber que éstas pueden surgir y que se pueden aspirar debe bastar para evitar cualquier error.

VI. Cambios inducidos por radioterapia

Estos pueden dar lugar a un diagnóstico citológico falso positivo, especialmente cuando no se proporciona el historial de irradiaciones anteriores. Sin embargo, el aspirado no suele ser muy celular y la interpretación de extensiones poco celulares sobre todo las que tienen historial de irradiaciones debe realizarse con cautela. La irradiación puede producir un pleomorfismo nuclear y una disociación marcados. Además, la mamografía en esta situación puede no resultar útil o incluso aparecer positiva, lo que puede dar lugar a una impresión clínica inexacta.

VII. Extensiones e incidentes de fijación

Una presión excesiva durante la preparación de placas de las extensiones puede producir una disociación de las células de los conglomerados benignos. La disociación puede dar lugar a que las células se asemejen a células malignas disociadas.

La clave de ello reside en la detección de lisis nuclear y huellas de cromatina debido al incidente de sobreextensión. Los fibroadenomas son las lesiones más propensas a dar estos problemas cuando son objeto de una sobreextensión.

b. Lesiones poco comunes

I. Mastitis granulomatosa

Los macrófagos epitelioides en la mastitis granulomatosa pueden imitar a las células del carcinoma. Están asociadas a otras células inflamatorias de la extensión, pudiendo observarse un gran número de macrófagos. La extensión es también muy celular. Cuando hay presencia de inflamación y una extensión celular la detección de macrófagos multinucleados deben alertar al observador sobre la posibilidad de una mastitis granulomatosa.

II. Tumor de células granulares

Pueden presentar un aspecto preocupante en las extensiones. Existe una marcada disociación de células bastante rosadas que, aunque suelen tener núcleos pequeños, en ocasiones pueden contener núcleos más grandes dando lugar a un aspecto pleomórfico. Sin embargo, las células no parecen epiteliales y se observan conglomerados epiteliales benignos entre las células disociadas del tumor. Las células presentan citoplasma granular eosinofílico en la coloración de Papanicolau o de Hematoxilina-Eosina, y un citoplasma malva pálido ligeramente moteado en las coloraciones Giemsa que se parecen bastante a las células apocrinas.

III. Lesiones adenomioepiteliales

Estas lesiones difíciles y que todavía no se entienden perfectamente pueden presentar características citológicas malignas debido a la disociación de células bastante pleomórficas que, de hecho, son mioepiteliales. Sin embargo, existe una mezcla de distintos tipos celulares con diferenciaciones ductales, apocrinas y escamoides, y presencia obvia de núcleos desnudos bipolares.

IV. Esferulosis colágena

Esta lesión produce glóbulos redondeados que dan lugar a un color morado granular en coloraciones de Giemsa rodeadas de células fusiformes. Existe un parecido con el carcinoma quístico adenoide con el que se puede confundir la lesión^{48,49}. Los glóbulos también pueden observarse en el papiloma y en el adenoma ductal. La biopsia está recomendada en estas dolencias poco comunes.

V. Adenosis microglandular

Hay ausencia de núcleos desnudos y la lesión se declara como un problema potencial en el diagnóstico diferencial de carcinoma tubular⁴².

VI. Cambio por lactancia

Incluso en el grupo de edad de cribado pueden producirse cambios focales por lactancia. Es algo poco común pero puede producir células disociadas ocasionales dentro de una extensión de aspecto por lo demás benigno. Las células disociadas pueden poseer nucléolos y tener núcleos más grandes que las células benignas a su alrededor. Sin embargo, tienen una cantidad moderada de citoplasma azul claro en la coloración de Giemsa con gotitas de lípidos en el citoplasma. Debe actuarse con cautela a la hora de interpretar las células disociadas ocasionales en un patrón por lo demás benigno, incluso en el intervalo de edad de cribado, y en estos casos debe formularse de manera específica la pregunta "¿podría tratarse de células lactacionales/secretoras?". Fuera de la edad de cribado, debe preguntarse siempre si hay antecedentes de embarazo/lactancia y los médicos siempre deben informar al patólogo si hubo lactancia o embarazo.

VII. Lesiones tipo mucocela

La mucina extracelular de lesiones no malignas es poco habitual. La lesión tipo mucocela (LTM) según la describe Rosen⁵⁰ es una causa muy conocida. La mucina extracelular también está presente a veces cuando hay asociación a cambios fibroquísticos, hiperplasia ductal, adenosis, papilomas ductales y fibroadenomas.

La LTM muestra escasa celularidad con características citológicas benignas, no habiendo características específicas aparte de la mucina extracelular. A menudo se obtiene muestras de casos para identificar microcalcificaciones y no masas, y cuando están presentes a menudo son radiológicamente indeterminados. Casi todos los carcinomas mucinosos invasivos tienen características citológicas de malignidad, a menudo con vasos en la mucina, una característica muy poco frecuente en la LTM. Sin embargo, se ha documentado que la LTM puede estar asociada a HDA, CDIS e incluso carcinoma mucinoso invasivo^{51,52}. Estas son las razones que respaldan la recomendación de realizar una biopsia con excisión, incluso cuando el diagnóstico exacto se haya obtenido mediante BAG⁵³. En consecuencia, la LTM se recoge en la categoría de C3 o C4 y en casi todos los casos se requerirá excisión.

2. Diagnóstico potencialmente falso negativo

La causa más común de diagnóstico citológico falso negativo es un fallo de la aspiración. Sin embargo, existen tipos de carcinoma⁴¹ que, por su naturaleza, pueden dar lugar a un diagnóstico falso negativo. Los más comunes de todos ellos son los siguientes:

I. Carcinoma tubular/carcinoma ductal invasivo grado I⁵⁴

El procedimiento PAAF de carcinomas invasivos de grado bajo a menudo tienen mucho en común con las células epiteliales benignas de la mama, incluido celularidad de baja a moderada, cohesión celular, un tipo de célula monomórfica con tamaño nuclear uniforme y, frecuentemente, ausencia de anomalías nucleares aparentes a primera vista. Conocer los hallazgos mamográficos, la ausencia de núcleos desnudos, las agrupaciones pequeñas con disposición celular microacinar y los márgenes nuclear irregulares con mellas y poligonalidad son indicadores del diagnóstico. Algunas agrupaciones más grandes derivadas de un componente coincidente de CDIS pueden contener calcificaciones psamomatosas. El fondo puede ser rojo granulado (Giemsa) y contener núcleos de fibroblastos desnudos derivadas del estroma desmoplásico. Con frecuencia es imposible ofrecer un diagnóstico inequívoco pero siempre deberá tenerse cuidado a la hora de interpretar extensiones procedentes de opacidades estrelladas para evitar resultados falsos negativos de este tipo de tumor^{42,54}.

II. Carcinoma invasivo lobular^{11,55}

Los aspirados de este tipo de carcinoma son frecuentemente difíciles de interpretar. La celularidad de estas muestras suele ser inferior que las observadas en otros carcinomas de la mama. Puede observarse un número de patrones que oscilan en aspecto citológico desde extensiones poco celulares con escasas células uniformes de aspecto benigno hasta extensiones muy celulares con células no muy distintas a las observadas en el carcinoma ductal invasivo. La disociación celular y las células en anillo de sello con orificios intracitoplasmáticos (ácinos íntimos) son indicativas de carcinoma lobular, aunque no específicas. Las irregularidades en el contorno nuclear con pequeñas protuberancias del núcleo ("narices") también son una característica de CIL.

III. Carcinoma con fibroelastosis extensa

Estos tumores pueden ofrecer extensiones escasamente celulares, lo que puede acarrear dificultades a la hora de efectuar el diagnóstico. Con frecuencia es imposible dar una respuesta definitiva y una vez más se hace hincapié en la necesidad de cautela en la interpretación de extensiones de escasa celularidad.

3. Reconocimiento del carcinoma ductal in situ (CDIS)

El carcinoma ductal in situ y el carcinoma ductal invasivo no pueden distinguirse del CDIS con exactitud sólo mediante citología y PAAF y, por consiguiente, pueden sobrediagnosticarse. Cuando se practica el PAAF sólo para lesiones nodulares, el riesgo de sobrediagnóstico es reducido, ya que el CDIS rara vez se presenta como nódulo o masa en la mamografía. Algunas características citológicas pueden sugerir CDIS, y quizás convenga notificarlo, ya que puede ser indicativo de la presencia de un componente extenso de CDIS. Estas características varían según los distintos tipos de CDIS:

- CDIS de grado alto (de tipo comedo): extensiones dominadas por necrosis con calcificaciones granulares, y con láminas cohesionadas raídas de grandes células tumorales de tipo apocrino con núcleos pleomórficos.
 - CDIS de grado bajo o intermedio (cribiforme/micropapilar): extensión celular con agrupaciones sobrecoloradas cohesionadas que contienen calcificaciones psamomatosas; fondo limpio con algunos macrófagos; con escasos o ningún núcleo desnudo bipolar.
-

- Carcinoma papilar enquistado: extensión muy celular con agrupaciones bien definidas sobrecoloreadas, láminas y filas de células monomórficas cuboides o columnares; fondo limpio con escasos macrófagos.

Los rascados del pezón para identificar la enfermedad de Paget también deben registrarse como procedimientos diagnósticos no operatorios, pudiendo ser clasificados en consecuencia, si es diagnóstico como C5 o si es negativo como C2. Los casos que no se pueden determinar deben registrarse como C4 y someterse a biopsia histológica.

4. Lesiones poco comunes

I. Granuloma por silicona, aceite de soja o parafina

En ocasiones esto puede resultar problemático debido a la disociación celular, pero su presencia se facilita mediante la identificación de células multinucleadas y de gotitas de aceite o silicona en el citoplasma de los macrófagos. Aquí pueden resultar útiles los datos clínicos, y los médicos deben ser conscientes de la necesidad de facilitar al patólogo la información clínica apropiada sobre todos los bultos de la mama de los que se haya analizado una muestra mediante PAAF.

II. Lesiones estromales

En ocasiones estas lesiones se aspiran cuando producen una masa irregular en la mamografía o palpación. Una de las lesiones que más se confunden radiológicamente con el carcinoma es la fibromatosis. Sin embargo, también se pueden tomar muestras de la fascitis nodular. En la aspiración hay números reducidos de células estromales que están disociadas entre sí. Las células son fusiformes y presentan características nucleares regulares.

III. Carcinoma apocrino

Este tipo de carcinoma raro produce extensiones celulares. La dificultad a la hora de interpretarlo reside en el aspecto poco marcado de las células apocrinas neoplásicas y su semejanza con las células apocrinas benignas con cambios degenerativos. La agrupación de células y formaciones papilares se observa tanto en lesiones benignas como malignas y no resulta muy útil. Las características principales de un aspirado maligno son la población celular uniforme con atipia nuclear que no debe confundirse con los cambios degenerativos. La necrosis es también una característica útil. Hasta que uno está seguro de los cambios atípicos marcados asociados a las células apocrinas en el cambio fibroquístico, el diagnóstico de carcinoma apocrino debe afrontarse siempre con cautela.

IV. Tumores filodes

Las variantes benignas del tumor filodes pueden no reconocerse como tales en un aspirado con aguja fina y pueden presentar un cuadro similar al fibroadenoma. Los datos que permiten realizar un diagnóstico incluyen la presencia de células estromales intactas, ocasionalmente con anomalías nucleares y la detección de fragmentos de tejido conectivo mucoso celular en el aspirado. Sin embargo, los fibroadenomas también pueden mostrar estas características y el reconocimiento de tumores filodes benignos a menudo depende de las características clínicas y sonográficas.

En ocasiones, los tumores filodes también pueden dar un diagnóstico falso positivo de malignidad. Los tumores filodes malignos muestran un patrón de conglomerados epiteliales de aspecto benigno con células fusiformes que evidencian características nucleares malignas.

V. Tumores metastásicos⁵⁶

Los tumores metastásicos de la mama siempre deben tenerse en cuenta en un procedimiento PAAF cuando se observa un patrón raro y poco frecuente en los tumores de mama. El melanoma y el carcinoma de células en granos de avena son los más comunes. En el melanoma, pueden observarse inclusiones de pigmento y citoplásmicas intranucleares grandes. Las metástasis de ovarios a menudo son papilares con cuerpos de psamoma (una característica poco habitual de los tumores de mama), grandes células claras llenas de glucógeno también pueden sugerir metástasis renal, las células de carcinoma escamoso puede provenir una lesión primaria de la mama pero también de una lesión metastásica, etc. El enfoque triple a menudo consigue resolver también este problema.

VI. Linfoma

El reconocimiento de la naturaleza linfoide de un tumor primario aparente de la mama depende del reconocimiento del espectro de tipos de célula linfoide y de la ausencia de cohesión de células. Siempre que se contempla la posibilidad de linfoma, se indica una valoración hematológica y una biopsia tisular abierta para la tipificación inmunohistológica de la lesión.

VII. Tumores estromales malignos

El sarcoma de la mama más común para aspirar es el angiosarcoma, un tumor mamario muy poco frecuente sin un contexto de radioterapia previa.

Siempre que se contempla el diagnóstico de sarcoma en un procedimiento PAAF (normalmente sobre la base de células grandes fusiformes y/o pleomórficas disociadas, y de microbiopsias con células rodeadas individualmente por estromas) existe una indicación de clasificación histológica mediante inmunohistoquímica, para establecer la diferencia entre carcinoma metaplásico, filodes de grado alto y sarcoma.

6a.7.5 Información de pronóstico

Las muestras de la mama de PAAF se utilizan casi únicamente para fines diagnósticos. Sin embargo, en algunos centros los estudios indican que es posible realizar una evaluación adicional en este tipo de muestra^{57,58}. No obstante, esta práctica no está aconsejada para realizarla de forma sistemática.

6a.8 Referencias

1. Wilson ARM, Asbury D, Cooke J, Michell M and Patnick J, Clinical Guidelines For Breast Cancer Screening Assessment Sheffield NHS Breast Screening Programme April 2001 ISBN 1 871997 39 9 (NHSBSP Publication No 49).
 2. Cytology Sub-group of the National Coordinating Group for Breast Screening Pathology. Guidelines for Non-operative Diagnostic Procedures and Reporting in Breast Cancer Screening. Sheffield, NHS Cancer Screening Programmes 2001 (NHSBSP Publication No 50).
 3. Britton P Fine needle aspiration or core biopsy. *The Breast* 1999, 8: 1-4.
 4. Britton PD, McCann J. Needle biopsy in the NHS Breast Screening Programme 1996/1997: How much and how accurate? *The Breast* 1999, 8: 5-11.
 5. Berg WA, Hruban RH, Kumar D et al. Lessons from mammographic/histopathologic correlation of large-core needle breast biopsy. *Radiographics* 1996, 16: 1111-1130.
 - 5a. Sapino A, Cassoni P, Zanon E, Fraire F, Croce S, Coluccia C, Donadio M, Bussolati G. Ultrasonographically-guided fine-needle aspiration of axillary lymph nodes: role in breast cancer management. *Br J Cancer*. 2003 Mar 10;88(5):702-6.
 - 5b. Deurloo EE, Tanis PJ, Gilhuijs KG, Muller SH, Kroger R, Peterse JL, Rutgers EJ, Valdes Olmos R, Schultze Kool LJ. Reduction in the number of sentinel lymph node procedures by preoperative ultrasonography of the axilla in breast cancer. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(8):1068-73.
 6. Wells CA. Quality assurance in breast cancer screening cytology: A review of the literature and a report on the UK National Cytology Scheme. *European Journal of Cancer* 1995, 31A: 273-280.
 7. Löfgren M, Andersson I, Lindholm K. Stereotactic fine needle aspiration for cytologic diagnosis of non-palpable breast lesions. *Am. J. Radiol* 1990; 154 1191-5.
 8. Ciatto S, Rosselli del Turco M, Bravetti P Stereotaxic cytology of non-palpable breast lesions. *Radiology* 1989; 173:57-9.
 9. Dowlatshahi K, Gent HJ, Schmidt R, Jokich PM, Bibbo M, Sprenger E. Non-palpable breast tumours: diagnosis with stereotaxic localisation and fine needle aspiration. *Radiology* 1989;170:427-33.
 10. Sarfati MR, Fox KA, Warneke JA, Fajardo LL, Hunter GC, Rappaport WD. Stereotactic fine-needle aspiration cytology of nonpalpable breast lesions: an analysis of 258 consecutive aspirates. *Am J Surg*. 1994;168(6):529-31; discussion 531-2.
 11. Lamb J, Anderson TJ. Influence of cancer histology on the success of fine needle aspiration of the breast. *Journal of Clinical Pathology* 1989, 42: 733-735.
 12. Peterse JL, Koolman-Schellekens MA, van de Peppel-van de Ham T, van Heerde P Atypia in fine-needle aspiration cytology of the breast: a histologic follow-up study of 301 cases. *Semin Diagn Pathol*. 1989 May;6(2):126-34.
 13. Gupta RK, Dowle CS Fine needle aspiration cytology of tubular carcinoma of the breast. *Acta Cytol*. 1997 Jul-Aug;41(4):1139-43.
 14. Gangopadhyay M, Nijhawan R, Joshi K, Gupta S. Cytology of 'significant' breast ductal proliferations. *Acta Cytol*. 1997 Jul-Aug;41(4):1112-20.
 15. Pijnappel RM, van den Donk M, Holland R, Mali WP, Peterse JL, Hendriks JH, Peeters PH. Diagnostic accuracy for different strategies of image-guided breast intervention in cases of nonpalpable breast lesions *Br J Cancer*. 2004 Feb 9;90(3):595-600.
 16. Parker SH, Burbank F, Jackman RJ, Aucreman CJ, Cardenosa G, Cink TM et al. Percutaneous large-core breast biopsy: a multi-institutional study. *Radiology* 1994; 193(2):359-64.
 - 16a. Brenner RJ, Fajardo L, Fisher PR, et al: Percutaneous core biopsy of the breast: Effect of operator experience and number of samples on diagnostic accuracy. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:341-346.
 17. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP, Abramson AF, Deutch BM, Hann LE. Stereotaxic 14-gauge breast biopsy: how many core biopsy specimens are needed? *Radiology* 1994;192(3):793-5.
 18. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. *Int J Cancer* 2002, 99: 853-859.
-

19. Lee CH, Egglin TK, Philpotts L, Mainiero MB, Tocino I. Cost-effectiveness of stereotactic core needle biopsy: analysis by means of mammographic findings. *Radiology* 1997; 202(3): 849-54.
 20. Liberman L, Sama MP. Cost-effectiveness of stereotactic 11-gauge directional vacuum-assisted breast biopsy. *Am J Roentgenol* 2000;175(1):53-8.
 21. Lee CH, Carter D, Philpotts LE, Couce ME, Horvath LJ, Lange RC, Tocino I. Ductal carcinoma in situ diagnosed with stereotactic core needle biopsy: can invasion be predicted? *Radiology*. 2000; 217(2): 466-70.
 - 21a. American College of Radiology (ACR) Breast Imaging Reporting and Data System Atlas (BI-RADS® Atlas). Reston, Va: © American College of Radiology; 2003 http://www.acr.org/s_acr/sec.asp (ACR Store/Breast Imaging).
 22. Harvey SC, Denison CM, Lester SC, DiPiro PJ, Smith DN, Meyer JE. Fibrous nodules found at large-core needle biopsy of the breast: imaging features. *Radiology* 1999;211(2): 535-40.
 23. Israel PZ. The revolution in breast biopsy: where is the surgeon? *Am Surg* 1996;62(2): 93-5.
 24. Youngson BJ, Liberman L, Rosen PP. Displacement of carcinomatous epithelium in surgical breast specimens following stereotaxic core biopsy. *Am J Clin Pathol*. 1995 May;103(5):598-602.
 25. Preece PE, Hunter SM, Duguid HL, Wood RA. Cytodiagnosis and other methods of biopsy in the modern management of breast cancer. *Semin Surg Oncol*. 1989;5(2):69-81.
 26. Youngson BJ, Cranor M, Rosen PP. Epithelial displacement in surgical breast specimens following needling procedures. *Am J Surg Pathol*. 1994 Sep;18(9):896-903.
 27. Lee KC, Chan JK, Ho LC. Histologic changes in the breast after fine-needle aspiration. *Am J Surg Pathol*. 1994 Oct;18(10):1039-47.
 28. Carter BA, Jensen RA, Simpson JF, Page DL. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Anatomic Pathology* 2000;113:259-265.
 29. Tavassoli FA, Pestaner JP. Pseudoinvasion in intraductal carcinoma. *Mod Pathol*. 1995;8(4):380-3.
 30. Pinto RG, Couto F, Mandreker S. Infarction after fine needle aspiration. A report of four cases. *Acta Cytol*. 1996 Jul-Aug;40(4):739-41.
 - 30a. Jacobs TW, Byrne C, Colditz G, Connolly JL, Schnitt SJ. Radial scars in benign breast-biopsy specimens and the risk of breast cancer. *The New England Journal of Medicine* 1999;340:430-6.
 31. Crisi GM, Mandavilli S, Cronin E, Ricci A Jr. Invasive mammary carcinoma after immediate and short-term follow-up for lobular neoplasia on core biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2003; 27(3):325-33.
 32. Bratthauer GL, Moinfar F, Stamatakos MD, Mezzetti TP, Shekitka KM, Man YG, Tavassoli FA. Combined E-cadherin and high molecular weight cytokeratin immunoprofile differentiates lobular, ductal, and hybrid mammary intraepithelial neoplasias. *Hum Pathol*. 2002 ; 33(6):620-7.
 33. Zhao L, Freimanis R, Bergman S, Shen P, Perrier ND, Lesko N, Pulaski T, Pulaski S, Carr JJ, Levine EA. Biopsy needle technique and the accuracy of diagnosis of atypical ductal hyperplasia for mammographic abnormalities. *Am Surg*. 2003 Sep;69(9):757-62; discussion 762.
 34. Liberman L, Dershaw DD, Rosen PP et al. Stereotaxic core biopsy of breast carcinoma: accuracy at predicting invasion. *Radiology* 1995, 194: 379-381.
 35. O'Leary R, Hawkins K, Beazley JC, Lansdown MR, Hanby AM. Agreement between preoperative core needle biopsy and postoperative invasive breast cancer histopathology is not dependent on the amount of clinical material obtained. *J Clin Pathol*. 2004 Feb;57(2):193-5.
 36. Harris GC, Denley HE, Pinder SE, Lee AH, Ellis IO, Elston CW, Evans A. Correlation of histologic prognostic factors in core biopsies and therapeutic excisions of invasive breast carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003 Jan;27(1):11-5.
 37. Boecker W, Moll R, Poremba C, Holland R, Van Diest PJ, Dervan P, Burger H, Wai D, Ina Diallo R, Brandt B, Herbst H, Schmidt A, Lerch MM, Buchwallow IB. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: a new cell biological concept. *Lab Invest*. 2002 Jun;82(6):737-46.
-

38. Schnitt SJ, Vincent-Salomon A. Columnar cell lesions of the breast. *Adv Anat Pathol.* 2003; 10(3):113-24.
 39. Fraser JL, Raza S, Chorny K, Connolly JL, Schnitt SJ. Columnar alteration with prominent apical snouts and secretions: a spectrum of changes frequently present in breast biopsies performed for microcalcifications. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22(12):1521-7.
 40. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Edited by F.A. Tavassoli and P Devilee. IARC Press, Lyon, 2003.
 41. Leal C, Henrique R, Monteiro P, Lopes C, Bento MJ, De Sousa CP, Lopes P, Olson S, Silva MD, Page DL. Apocrine ductal carcinoma in situ of the breast: histologic classification and expression of biologic markers. *Hum Pathol.* 2001 May;32(5):487-93.
 42. Evans AT, Hussein KA. A microglandular adenosis-like lesion simulating tubular adenocarcinoma of the breast. A case report with cytological and histological appearances. *Cytopathology.* 1990; 1(5):311-6.
 43. Girling AC, Hanby AM, Millis RR. Radiation and other pathological changes in breast tissue after conservation treatment for carcinoma. *J Clin Pathol.* 1990 Feb;43(2):152-6.
 44. Aktepe F, Kapucuoglu N, Pak I. The effects of chemotherapy on breast cancer tissue in locally advanced breast cancer. *Histopathology.* 1996 Jul;29(1):63-7.
 45. Taniere P, Poulard G, Frappart L, Berger G, Goncalves M, Vauzelle JL, Delecluse DJ, Bailly C, Boucheron S, Berger F. Diabetic mastopathy with epithelioid fibroblasts :differential diagnosis from an infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Ann Pathol.* 1996;16(1):33-6. French.
 46. Goulding H, Pinder S, Cannon P et al. A new immunohistochemical antibody for the assessment of estrogen receptor status on routine formalin-fixed tissue samples. *Human Pathology* 1995, 26: 291-294.
 47. Zidan A, Brown JSC, Peston D, Shousha S. Oestrogen and progesterone receptor assessment in core biopsy specimens of breast carcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 1997, 50: 27-29.
 48. Wells CA, Wells CW, Yeomans P et al. Spherical connective tissue inclusions in epithelial hyperplasia of the breast ('collagenous spherulosis'). *Journal of Clinical Pathology* 1990, 43: 905-908.
 49. Tyler X, Coghill SB. Fine needle aspiration cytology of collagenous spherulosis of the breast. *Cytopathology* 1991, 2: 159-162.
 50. Rosen PP. Mucocoele-like tumors of the breast. *American Journal of Surgical Pathology* 1986; 10,464-469.
 51. Weaver MG, Abdul-Karim FW, al-Kaisi N. Mucinous lesions of the breast. A pathological continuum. *Pathol. Res Pract* 1993; 189, 873-876.
 52. Hamele-Bena D, Cranor ML, Rosen PP. Mammary mucocoele-like lesions. Benign and malignant. *American Journal of Surgical Pathology* 1996; 20, 1081-1085.
 53. Jacobs TW, Connolly JL, Schnitt SJ. Nonmalignant lesions in breast core needle biopsies. *American Journal of Surgical Pathology* 2002; 26, 1095-1110.
 54. Bondesan L, Lindholm K. Aspiration cytology of tubular breast carcinoma. *Acta Cytologica* 1990, 34: 15-20.
 55. Salhany KE, Page DL. Fine needle aspiration of mammary lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. *American Journal of Clinical Pathology* 1989, 92: 22-26.
 56. Sneige N, Zachariah S, Fanning TV et al. Fine needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. *American Journal of Clinical Pathology* 1989, 92: 27-35.
 57. Robinson IA, McKee G, Nicholson A et al. Prognostic value of cytological grading of fine-needle aspirates from breast carcinomas. *Lancet* 1994, 343:947-949.
 58. Redard M, Vassilakos P, Weintraub J. A simple method for oestrogen receptor antigen preservation in cytologic specimens containing breast carcinoma cells. *Cytopathology* 1989, 5: 188-193.
-

Anexo 1: Garantía de calidad

A1.1 Definiciones

El objetivo de los cálculos siguientes es establecer su relación con la evaluación clínica de la eficacia del PAAF o de la biopsia de aguja gruesa, y no su relación específica con la evaluación del componente de laboratorio. Por consiguiente, los resultados inadecuados del PAAF (C1) o normales de la biopsia de aguja gruesa (B1) no se excluyen de los cálculos como ocurre en algunas evaluaciones reseñadas en la literatura. Los patólogos que deseen evaluar sus estadísticas solamente para comprobar su propia exactitud en el diagnóstico quizá prefieran calcular las cifras de otra manera.

Tabla 1: Definición de los estándares de garantía de calidad (QA por sus siglas en inglés)

| | |
|---------------------------|---|
| Sensibilidad absoluta | Número de carcinomas diagnosticados como tales (C5 o B5) expresado como porcentaje del número total de carcinomas muestreados. |
| Sensibilidad completa | Número de carcinomas que no fueron definitivamente negativos o inadecuados en la PAAF o en la biopsia de aguja gruesa expresada como porcentaje del número total de carcinomas. |
| Especificidad (total) | Número de lesiones benignas identificadas correctamente (número de resultados C2 o B2 menos el número de falsos negativos) expresado como porcentaje del número total de lesiones benignas aspiradas. |
| Valor predictivo positivo | Número de cánceres correctamente identificados (número de resultados C5 o B5 de un diagnóstico C5/B5 menos el número de resultados falsos positivos) expresado como porcentaje del número total de resultados positivos (C5 o B5). |
| Valor predictivo positivo | Número de cánceres identificados como sospechosos (número de resultados C4 o de un diagnóstico C4/B4B4 menos el número de resultados falsos sospechosos) expresado como porcentaje del número total de resultados sospechosos (C4 o B4). Esto excluye a los no confirmados por histología. |
| Valor predictivo positivo | Número de cánceres identificados como atípicos (número de resultados C3 o B3 de un diagnóstico C3/B3 de cánceres) expresado como porcentaje del número total de resultados C3 o B3. |
| Caso falso negativo | Un caso que posteriormente (en los tres años siguientes) resulta ser carcinoma habiendo tenido un resultado negativo citológico o de biopsia de aguja gruesa (esto por necesidad incluirá algunos casos en los que se ha tomado una muestra de un área diferente pero que tienen un cáncer de intervalo). |
| Caso falso positivo | Caso con un resultado C5 o B5 que en la cirugía abierta demuestra ser una lesión benigna (incluida la hiperplasia atípica). |
| Tasa de falsos negativos | Número de resultados falsos negativos expresado como porcentaje del número total de carcinomas muestreados. |
| Tasa de falsos positivos | Número de resultados falsos positivos expresado como porcentaje del número total de carcinomas muestreados. |
| Tasa de inadecuados | Número de muestras inadecuadas (C1 o B1) expresado como porcentaje del número total de casos aspirados. |

A1.2 Cálculo de estas cifras

El cálculo de estas cifras puede realizarse para la citología o la biopsia de aguja gruesa (CQA en el caso de la citología, BQA en el de la biopsia). Existe otro cálculo que combina las dos rutinas que proporcionan la sensibilidad y la especificidad no operatoria. Esta rutina tiene en cuenta el peor diagnóstico (el número C o B más elevado) de las dos técnicas cuando ambas se han practicado en la misma paciente, y calcula los mismos parámetros que las rutinas CQA y BQA.

Informe estándar de garantía de calidad de la citología/biopsia de aguja gruesa

Total de casos cribados en el período _____

Total de valorados _____

Total de PAAF (WBN) realizadas _____

| Resultado de la prueba Histología subsiguiente | C5 (B5 para biopsia de aguja gruesa) | C4 (B4 para biopsia de aguja gruesa) | C3 (B3 para biopsia de aguja gruesa) | C2 (B2 para biopsia de aguja gruesa) | C1 (B1 para biopsia de aguja gruesa) | Total |
|--|--|--|--|--|--|----------------|
| Total malignos | CAJA 1 | CAJA 2 | CAJA 3 | CAJA 4 | CAJA 5 | CAJA 6 |
| Invasivos | CAJA 7 | CAJA 8 | CAJA 9 | CAJA 10 | CAJA 11 | CAJA 12 |
| No invasivos | CAJA 13 | CAJA 14 | CAJA 15 | CAJA 16 | CAJA 17 | CAJA 18 |
| Total benignos | CAJA 19 | CAJA 20 | CAJA 21 | CAJA 22 | CAJA 23 | CAJA 24 |
| Sin histología | CAJA 25 | CAJA 26 | CAJA 27 | CAJA 28 | CAJA 29 | CAJA 30 |
| Resultados totales | CAJA 31 | CAJA 32 | CAJA 33 | CAJA 34 | CAJA 35 | CAJA 36 |

Cada una de las cajas (numeradas del 1 al 36) de la tabla anterior se calcula a partir del número de PAAF/PAAF con un código C (C1, C2, etc.) o B que se relaciona con el peor diagnóstico histológico definitivo posible. La tabla y los cálculos (véase a continuación) se deben generar para todas las pruebas AAF (encabezamiento TODAS LAS PRUEBAS) y también para todas las pacientes (encabezamiento TODAS LAS PACIENTES) de forma que si aparecen dos registros de AAF se toma el número C más elevado. Sólo deben utilizarse los episodios finales, cuando se han completado todas las pruebas.

A partir de la tabla anterior se calculan los porcentajes de sensibilidad y especificidad de cada una de las categorías. (Los números en negrita se corresponden con los NÚMEROS DE CAJA de la tabla anterior).

| | |
|--|--|
| Sensibilidad absoluta (Aquí se presupone que todos los resultados C5 o B5 sin biopsia son carcinoma y se tratan con quimioterapia primaria o terapia hormonal). | $\frac{(1 + 25)}{6 + 25} \times 100$ |
| Sensibilidad completa | $\frac{1 + 2 + 3 + 25}{6 + 25} \times 100$ |
| Especificidad (casos biopsiados solamente) | $\frac{22}{24} \times 100$ |
| Especificidad (total) (Aquí se presupone que todos los casos de atipia (C3 o B3) no biopsiados son benignos). | $\frac{22 + 28}{24 + 27 + 28 + 29} \times 100$ |

| | | |
|--|--|-------|
| Valor predictivo positivo (diagnóstico C5/B5) | $\frac{31 - 19}{31}$ | x 100 |
| Valor predictivo positivo (diagnóstico C4/B4) | $\frac{2}{32 - 26}$ | x 100 |
| Valor predictivo positivo (diagnóstico C3/B3) | $\frac{3}{33}$ | x 100 |
| Valor predictivo negativo (C2/B2) | $\frac{34 - 4}{34}$ | x 100 |
| Tasa de falsos negativos (EXCLUYE los resultados inadecuados) | $\frac{4}{6 + 25}$ | x 100 |
| Tasa de falsos positivos | $\frac{19}{6 + 25}$ | x 100 |
| Tasa inadecuada de AAF y biopsia de aguja gruesa B1 | $\frac{35}{36}$ | x 100 |
| Tasa inadecuada de AAF y biopsia de aguja gruesa B1 de cánceres | $\frac{5}{6 + 25}$ | x 100 |
| Tasa de sospecha | $\frac{32 + 33}{36}$ | x 100 |
| Tasa de error de biopsia de aguja gruesa de cánceres | Suma de tasas de falsos negativos y tasa de biopsia de aguja gruesa B1 de cánceres | |

Se reconoce que las especificidades y las tasas de falsos negativos son aproximadas y serán más exactas cuanto más largo sea el intervalo de fechas del análisis a partir de la fecha de impresión.

A1.3 Umbrales sugeridos cuando la terapia se basa parcialmente en PAAF/biopsia de aguja gruesa con aguja

A1.3.1 Umbrales sugeridos de rendimiento AAF

| | Mínimo | Preferido |
|--|--------|-----------|
| Sensibilidad absoluta (AS) | > 60% | > 70% |
| Sensibilidad completa (CS) | > 80% | > 90% |
| Especificidad (total) (SPEC) (incluido los casos no biopsiados) (tal como se calcula arriba) | > 55% | > 65% |

| | | |
|---------------------------------|-------|--------|
| Valor predictivo positivo (+PV) | > 98% | > 99% |
| Tasa de falsos negativos (F-) | < 6% | < 4% |
| Tasa de falsos positivos (F+) | < 1% | < 0.5% |
| Tasa de inadecuados (INAD) | < 25% | < 15% |
| Tasa de inadecuados de cánceres | < 10% | < 5% |
| Tasa de sospecha | < 20% | < 15% |

A1.3.2 Umbrales sugeridos de rendimiento BAG

| | Mínimo | Preferido |
|--|--------|-----------|
| Sensibilidad absoluta (AS) | > 70% | > 80% |
| Sensibilidad completa (CS) | > 80% | > 90% |
| Especificidad (total) (SPEC) (incluido los casos no biopsiados) (tal como se calcula arriba) | > 75% | > 85% |
| Valor predictivo positivo (+PV) | > 99% | > 99.5% |
| Tasa de falsos positivos (F+) | < 0.5% | < 0.1% |
| Tasa de error (B1 + B2) de cánceres | < 15% | < 10% |
| Tasa de sospecha | < 10% | < 5% |

Obviamente, estas cifras dependen de las técnicas de muestreo y de la experiencia y el cuidado del profesional encargado de la aspiración¹ y varían ampliamente entre unidades.

A1.4 Interpretación de los resultados

Las cifras están interrelacionada y la estrategia para mejorar una cifra afectará a las demás; en consecuencia, un intento de reducir la tasa de inadecuados esto a menudo aumentará el número de notificaciones de casos sospechosos, los intentos de mejorar la sensibilidad probablemente incrementen la tasa de falsos positivos, los intentos de mejorar la especificidad aumentarán la tasa de falsos negativos, y así sucesivamente. Además, los intentos de reducir la tasa de biopsias benignas no efectuando una biopsia de la mayoría de las lesiones llamadas benignas en la citología reducirán la especificidad cuando ésta se basa en resultados de histología benigna y no en todos los casos aspirados.

El problema que se encuentra con mayor frecuencia en las encuestas del NHSBSP^{3,5} al parecer reside en las bajas sensibilidades combinadas con unas tasas elevadas de falsos negativos y tasas elevadas de inadecuados de lesiones que posteriormente resultan ser cáncer. Esta combinación de estadísticas sugiere un problema en la localización exacta de lesiones para la aspiración². Un porcentaje significativo de estas lesiones habrá sido palpable o se habrá planteado la posibilidad de que lo fuesen, como un área de engrosamiento; la aspiración de estas áreas sin guía radiológica puede haber sido la causa de algunos de los problemas. Cabe destacar que en centros en los que la citología no ha demostrado ser de tanta utilidad en el diagnóstico no operatorio, se ha observado una tendencia hacia el uso de la biopsia de aguja gruesa⁶ según se ha podido constatar en numerosas publicaciones de Estados Unidos⁷. Una auditoría de la biopsia de aguja gruesa en el programa de cribado mamográfico muestra una variabilidad similar en la práctica en el NHSBSP⁵. Algunas unidades están empleando ambas técnicas para complementarse entre sí y están consiguiendo unas tasas más elevadas de diagnóstico no operatorio en los casos difíciles⁸.

Esto puede resultar especialmente útil en los carcinomas lobular y tubular cuando la citología es menos capaz de ofrecer un diagnóstico inequívoco^{5,9,10}.

En general el rendimiento citológico de los patólogos según la evaluación de los valores predictivos positivos es bueno, aunque algunos patólogos se muestran claramente prudentes a la hora de diagnosticar. Esta cautela puede inferirse de las estadísticas de unidades con valores predictivos positivos elevados para diagnósticos C4 y C3, y también en unidades con una tasa elevada de sospecha. Cabe destacar que la cautela de los patólogos puede ser una función de su experiencia en la técnica, su experiencia previa en resultados falsos positivos y negativos, muestras celulares deficientes o diferencias locales en los protocolos de tratamiento cuando se enfrentan a un diagnóstico C5.

En unidades aisladas a veces se observan tasas elevadas de inadecuados sin su incremento correspondiente en la tasa de inadecuados de cánceres. En estas unidades, un alto porcentaje de mujeres recitadas para la valoración fue sometido al procedimiento de aguja. Esto sugiere que, en estas unidades, los médicos practicaron procedimientos con agujas en lesiones con un valor predictivo bajo de malignidad a fin de tranquilizar a la paciente o a ellos mismos. Esto no es necesariamente un problema y, por consiguiente, la tasa bruta de inadecuados puede no ser una buena medida de la técnica de aspiración. La tasa de inadecuados de lesiones que posteriormente resultan ser cáncer o, en el caso de la biopsia de aguja gruesa, la tasa de error (véase arriba) parecen ser mejores medidas.

Bibliografía

1. Barrows GH, Anderson TJ, Lamb JL, Dixon JM. Fine needle aspiration of breast cancer - relationship of clinical factors to cytology results in 689 primary malignancies. *Cancer* 1986, 58: 1493-1498.
2. Wells CA. Quality assurance in breast cancer screening cytology: A review of the literature and a report on the UK National Cytology Scheme. *European Journal of Cancer* 1995, 31A: 273-280.
3. Wells CA, Perera R, White FE, Domizio P. Fine needle aspiration cytology in the UK Breast Screening Programme - a national audit of results. *The Breast* 1999, 8: 261-266.
4. Britton P. Fine needle aspiration or core biopsy. *The Breast* 1999, 8: 1-4.
5. Britton P, McCann J. Needle biopsy in the NHS Breast Screening Programme 1996/97: how much and how accurate? *The Breast* 1999, 8: 5-11.
6. Crotch-Harvey MA, Loughran CV. Combined stereotactic wide core needle biopsy and fine needle aspiration cytology in the assessment of impalpable mammographic abnormalities detected in a breast screening programme. *The Breast* 1996, 5: 48-49.
7. Meyer JE. Value of large core biopsy of occult breast lesions. *American Journal of Roentgenology* 1992, 158: 991-992.
8. Yeoman LJ, Michel MJ, Humphreys S et al. Radiographically guided fine needle aspiration cytology and core biopsy in the assessment of impalpable breast lesions. *The Breast* 1996, 5: 41-47.
9. Sadler GP, McGee S, Dallimore NS et al. Role of fine needle aspiration cytology and needle core biopsy in the diagnosis of lobular carcinoma of the breast. *British Journal of Surgery* 1994, 81: 1315-1317.
10. Bondesan L, Lindholm K. Aspiration cytology of tubular breast carcinoma. *Acta Cytologica* 1990, 34: 15-20.

