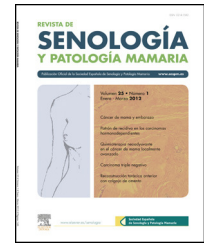




Revista de Senología y Patología Mamaria

www.elsevier.es/senologia



ORIGINAL

Citología de las secreciones mamarias. Valor en el estudio de lesiones papilares[☆]

Carmen Fernandez-Cid, Miriam Castella, María Asunción Domínguez, Gema Fabra, Carolina Ramos y Francisco Tresserra*

Laboratorio de Citología, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, USP-Instituto Universitario Dexeus, Barcelona, España

Recibido el 19 de noviembre de 2012; aceptado el 19 de febrero de 2013
Disponible en Internet el 11 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Papiloma;
Secreción;
Citología;
Mama

Resumen

Objetivo: Evaluar el estudio citológico de las secreciones en el diagnóstico de las lesiones papilares de la mama.

Material y métodos: Estudio descriptivo y retrospectivo de 6.127 secreciones mamarias obtenidas desde 1986 hasta 2012. En 137 de ellas se obtuvo correlación histopatológica.

Resultados: El resultado citológico fue no valorable por ausencia de material en 513 casos (8,4%), benigno en 4.975 (81,2%), inflamatorio en 234 (3,8%), papiloma en 321 (5,2%), proceso papilar en 28 (0,5%), carcinoma papilar en 8 (0,1%) y carcinoma en 21 (0,3%). Veintisiete casos (0,4%) fueron diagnosticados de otros procesos. La correlación con el resultado histopatológico fue buena en los papilomas (45 de 81, 56%).

Conclusión: Aunque la correlación entre el diagnóstico citológico de papiloma y la benignidad de la lesión es alta, la citología de las secreciones es una técnica específica para el diagnóstico de malignidad, pero con baja eficacia para establecer el diagnóstico preciso de la lesión.

© 2012 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Papilloma;
Nipple discharge;
Cytology;
Breast

Diagnostic role of cytological study of nipple discharge in papillary lesions

Abstract

Objective: To establish the role of cytologic study of nipple discharge in the diagnosis of papillary lesions of the breast.

Material and methods: Retrospective and descriptive study of 6,127 cytological smears of nipple discharges obtained between 1986 and 2012. Of these, histopathological results were available for comparison in 137.

Results: Cytologic diagnosis was as follows: not feasible due to the absence of material in 513 cases of nipple discharge (8.4%), benign in 4,975 (81.2%), inflammatory in 234 (3.8%), papilloma

[☆] Premio al mejor póster presentado en la VII Reunión de la Sección de Enfermería y Técnicos en Senología (SETS) del XXXI Congreso de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria (SESPM). Barcelona, octubre de 2012.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fratre@dexeus.com (F. Tresserra).

in 321 (5.2%), papillary process in 28 (0.5%), papillary carcinoma in 8 (0.1%), and carcinoma in 21 (0.3%). Other processes were diagnosed in 27 cases (0.4%). The correlation with the histologic result was good in papillomas (45 of 81, 56%).

Conclusion: Although there is a good correlation between the cytologic diagnosis of papilloma and the benign nature of the lesion, the cytology of mammary secretions is specific to the diagnosis of malignancy but has low accuracy in establishing the accurate diagnosis of the lesion.

© 2012 SESPM. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El derrame mamario es la situación en la que aparece cualquier tipo de sustancia por el pezón, ya sea de forma funcional, inflamatoria u orgánica¹. Hasta un 5% de las lesiones que afectan a la glándula mamaria producen secreción de material por el pezón^{2,3}. En la mayoría de las ocasiones se trata de procesos benignos, aunque en un 11% de los casos son la manifestación de una lesión mamaria maligna⁴.

La secreción puede ser fisiológica o para fisiológica, en cuyo caso es provocada, bilateral y multiorificial, y presenta una coloración blanquecina, amarillenta, verdosa o marrón, o patológica, que suele ser espontánea, unilateral y uniorificial, y de características serosanguinolentas o claro-serosas^{2,5,6}.

La secreción fisiológica se da con la lactancia, la para fisiológica ocurre en ocasiones de hipotiroidismo, adenoma hipofisario, producción ectópica de prolactina, alteraciones hipotalámicas, medicamentosa o idiopática. La secreción patológica puede ser debida a procesos benignos como la ectasia ductal, la hiperplasia ductal o el papiloma, o debida a procesos malignos como el carcinoma *in situ* o invasivo, que suponen un 9,3 a 21,3% de las secreciones patológicas^{2,3,7}.

El estudio citológico de las secreciones puede llevarse a cabo mediante análisis directo de la secreción, aspiración del fluido ductal o lavado ductal, y ofrece una sensibilidad diagnóstica del 60-70% con una especificidad del 92-100%, con escaso porcentaje de complicaciones^{2,5,7-9}.

Las lesiones papilares constituyen un 5% de las lesiones mamarias benignas y un 2% de los carcinomas mamarios^{8,10}. Son una proliferación epitelial arborescente, simple o compleja, con ejes conectivo-vasculares, adherida a la pared de un conducto dilatado por un pedículo de grosor variable¹¹⁻¹³. Hasta un 49% de las lesiones con hallazgos papilares citológicos son malignas⁸.

El objetivo de este estudio es evaluar el estudio citológico en el diagnóstico de las lesiones papilares de la glándula mamaria.

Material y métodos

Durante el periodo de enero de 1986 hasta octubre de 2012 se han estudiado en nuestro Servicio 6.127 citologías correspondientes a secreciones mamarias en 3.845 pacientes (un 37% de ellos con 2 o más estudios).

Todos los estudios se practicaron en mujeres, excepto en 6 casos, que eran varones. La edad media fue $38,5 \pm 11,6$

(12-98). La lateralidad de las secreciones fue derecha en 3.065 casos (50%) e izquierda en 3.062 (50%).

Las categorías diagnósticas consideradas fueron:

- Benigno: que incluía ectasia ductal, galactorrea y otros procesos benignos.
- Inflamatorio.
- Papiloma: extensión con fondo hemorrágico, con células espumosas, ductales y en transformación, dispuestas formando grupos papilares densos. Las células muestran una morfología redonda con discreto aumento del tamaño, citoplasma basófilo o eosinófilo con vacuolas grandes. Núcleo redondo u ovoide con cromatina de distribución uniforme. Los nucléolos son escasos^{1,5,8,10,11,14,15} (fig. 1A).
- Proceso papilar: extendido de fondo hemorrágico, constituido por grupos pseudopapilares con células atípicas, en las que no se observan características típicas del carcinoma papilar, como necrosis, células aisladas atípicas ni núcleos sobresaliendo de los citoplasmas celulares. Se incluyen en esta categoría los casos sospechosos de malignidad (fig. 1B).
- Carcinoma papilar: caracterizado por una extensión con fondo hemorrágico y sucio, celularidad abundante formada por células ductales y espumosas que se disponen en grupos pseudopapilares o a modo de elementos aislados atípicos. Las células muestran un citoplasma escaso con núcleos hipertróficos, irregulares, con anisocariosis y sobrepasando el margen del citoplasma. La cromatina se distribuye en grumos y los nucléolos son prominentes y en ocasiones múltiples^{1,5,8,10,11,14,15} (fig. 1C).
- Carcinoma: aquellas extensiones con rasgos citológicos malignos sin hallazgos papilares.

Las categorías diagnósticas histológicas se agruparon en papiloma, benigno, que incluía otros procesos benignos (ectasia ductal, cambios fibroquísticos, hiperplasia ductal no atípica, adenosis, fibroadenoma, etc.) e inflamatorios, y maligno (en la que se diferenciaba entre carcinoma intraductal y carcinoma infiltrante). Cuando se asociaron los hallazgos citológicos con los histológicos, se consideraron asociados el diagnóstico citológico e histológico de benigno, de papiloma, y de maligno. La categoría citológica de carcinoma papilar se asoció con el diagnóstico histológico de maligno y los procesos papilares se consideraron sospechosos. Esta asociación fue posible en 137 casos en los que se dispuso de pieza de resección quirúrgica. El escaso número de casos con tratamiento quirúrgico es una limitación del estudio debida, además de a la pérdida de casos, a que la mayoría de las

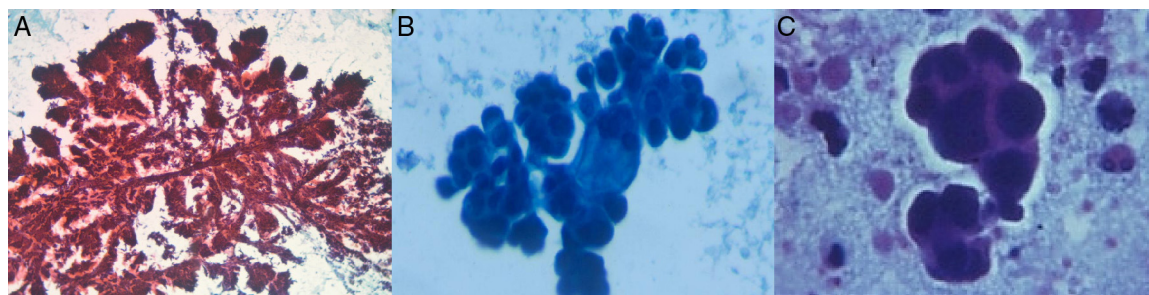


Figura 1 A) Papiloma. B) Proceso papilar. C) Carcinoma papilar.

lesiones estudiadas citológicamente corresponden a cuadros autolimitados o se han seguido por medio de la evolución clínica.

El cálculo de la efectividad de la prueba se ha realizado mediante el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo con el intervalo de confianza del 95%.

Resultados

El resultado citológico fue de no valorable por ausencia de material en 513 casos (8,4%), benigno en 4.975 (81,2%), inflamatorio en 234 (3,8%), papiloma en 321 (5,2%), proceso papilar en 28 (0,5%), 10 de ellos (36%) considerados como lesiones sospechosas de malignidad, carcinoma papilar en 8 (0,1%) y carcinoma en 21 (0,3%). Veintisiete casos (0,4%) fueron diagnosticadas de otros procesos.

Las lesiones benignas se observaron en pacientes más jóvenes (37 ± 10 años) que aquellas con lesiones malignas (53 ± 16 años). La edad media de las pacientes con papiloma fue de 40 ± 13 años.

En 137 casos se dispuso de pieza quirúrgica para poder efectuar la correlación con el estudio anatomopatológico (tabla 1). La correlación fue buena en los papilomas (45 de 81, 56%) (fig. 2), aunque en 5 (6%) casos la pieza quirúrgica mostró un carcinoma ductal infiltrante (fig. 3), y en el resto (31 de 81, 38%), el diagnóstico anatomopatológico fue de cambios fibroquísticos en 13 casos, ectasia ductal en 9, hiperplasia ductal no atípica en 7 y adenosis en 2. La mayoría de los procesos papilares (4 de 7, 57%) correspondían a papilomas. Los carcinomas papilares citológicos fueron todos carcinomas ductales *in situ* (2) o infiltrantes (2), excepto un caso que fue un falso positivo correspondiente a una adenosis (fig. 4). El valor predictivo positivo del diagnóstico citológico de papiloma es del 0,55 (IC 95%

0,44-0,66) y el valor predictivo negativo del 0,73 (IC 95% 0,59-0,83) ($p < 0,001$).

Los casos que fueron anatomopatológicamente malignos (24), carcinomas *in situ* o infiltrantes, habían sido diagnosticados citológicamente como lesiones benignas en 8 casos (fig. 5), papiloma en 5, proceso papilar en 2, carcinoma papilar en 4 y carcinoma en 5.

Discusión

El estudio citológico de la mama es un método rápido, seguro y con una buena relación coste-beneficio que permite mejorar el manejo de las pacientes con lesiones en la mama. En términos generales la sensibilidad de la técnica se estima entre el 82 y el 98%, y la especificidad entre el 77 y el 100% (16). No obstante, el procedimiento tiene limitaciones que hacen que haya casos falsos negativos y falsos positivos en función de sus características morfológicas^{16,17}. Un ejemplo son las lesiones papilares en las que es difícil distinguir entre un proceso papilar benigno y maligno, y establecer un diagnóstico preciso de la lesión. Ello es debido a la dificultad que existe en diferenciar un papiloma de un papiloma atípico y de un carcinoma papilar^{5,6,11,14,15}.

Las características macroscópicas de la secreción pueden orientar a la naturaleza del proceso. Secreciones serosanguinolentas suelen acompañar a procesos malignos^{3,5,7} y las claras a procesos benignos, aunque pueden verse hasta en un 18% de casos malignos⁷.

El patrón arboriforme de una proliferación epitelial junto con la complejidad de las ramificaciones y el grosor de los ejes conectivos ayudan a distinguir entre un papiloma intraductal y un carcinoma papilar¹¹. Así mismo, la presencia de escasa cohesión celular favorece el diagnóstico de carcinoma papilar, pues tanto en el papiloma como en

Tabla 1 Correlación citológica-histopatológica en 137 secreciones mamarias

Citología	Histopatología			
	Papiloma	Benigno	Maligno	Total
Benigno	11 (28%)	20 (51%)	8 (21%)	39
Papiloma	45 (56%)	31 (38%)	5 (6%)	81
Proceso papilar	4 (57%)	1 (14%)	2 (29%)	7
Carcinoma papilar	0 (0%)	1 (20%)	4 (80%)	5
Carcinoma	0 (0%)	0 (0%)	5 (100%)	5
Total	60	53	24	137

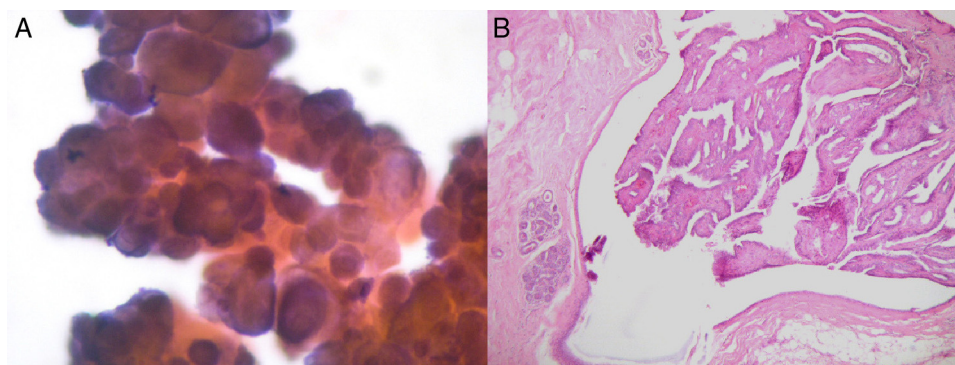


Figura 2 A) Extensión con células ductales en disposición pseudopapilar sin atipias (compatible con papiloma). B) Conducto dilatado con una lesión constituida por papilas revestidas por una doble hilera celular (papiloma intraductal).

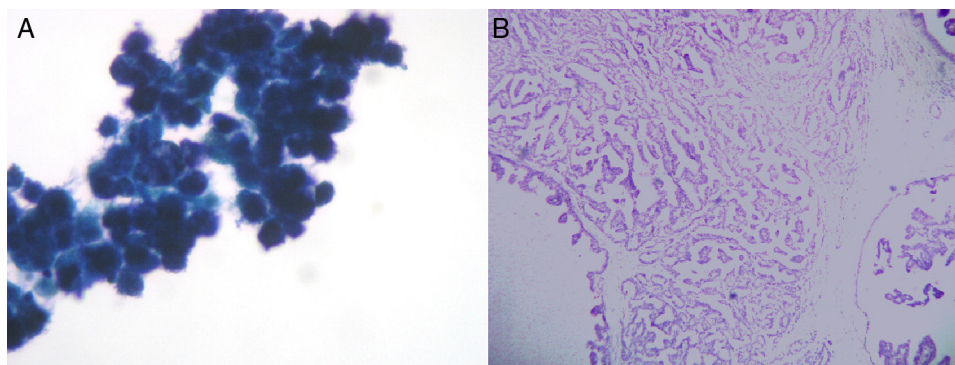


Figura 3 A) Extensión con células ductales en disposición pseudopapilar sin atipias (compatible con papiloma). B) Tumoración compuesta por túbulos infiltrantes y áreas de carcinoma intraductal con patrón micropapilar (adenocarcinoma ductal infiltrante).

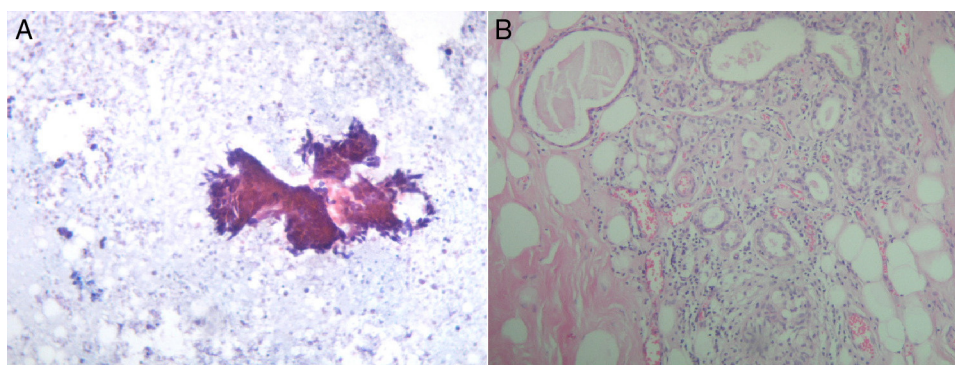


Figura 4 A) Extensión con grupos pseudopapilares con desflecamiento de las células en la periferia y atipia citológica (carcinoma papilar). B) Área de conductos agrupados con un doble revestimiento celular sin atipias (adenosis).

el carcinoma pueden observarse distintos grados de atipia citológica^{8,10,11,14,15}.

En general la correlación entre el diagnóstico citológico de benignidad y malignidad es bueno. Hay una buena correlación diagnóstica en el diagnóstico citológico de papiloma y entre el carcinoma papilar y el diagnóstico de malignidad, pues en nuestra casuística se trataba de carcinomas ductales *in situ* o carcinomas ductales infiltrantes convencionales. Así mismo revisamos 32 casos de carcinoma papilar diagnosticados histopatológicamente y ninguno de ellos había presentado secreción por el pezón. Ello hace que la citología de las secreciones sea una técnica específica para el

diagnóstico de malignidad, pero con baja eficacia para establecer el diagnóstico preciso de la lesión^{2,5,7-9}.

La mayoría de los diagnósticos citológicos de benignidad de las secreciones corresponden a ectasia ductal, cambios fibroquísticos e hiperplasia ductal no atípica.

Existen lesiones mamarias que pueden dar un patrón citológico de lesión papilar sin ser tales. Es el caso del fibroadenoma, los cambios fibroquísticos, el carcinoma ductal *in situ* y el carcinoma mucinoso^{8,10,11,14}. En el caso del fibroadenoma pueden verse fragmentos arboriformes, pero más gruesos, de contornos romos y a modo de astas de ciervo. Los cambios fibroquísticos se acompañan de metaplasia

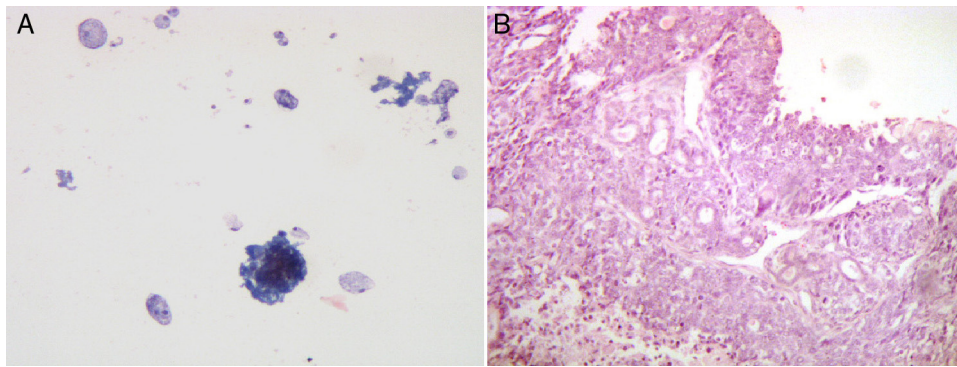


Figura 5 A) Extensión con células espumosas y detritus celulares (benigno). B) Tumoración epitelial que forma túbulos rodeados por células epiteliales con escasa atipia (adenocarcinoma ductal infiltrante).

apocrina y grupos pseudopapilares sin ejes conectivo-vasculares como los que pueden verse en el carcinoma ductal *in situ*. En el carcinoma mucinoso se observan bolas celulares como pueden verse en el papiloma, pero habitualmente se identificará material de fondo mucoso. En nuestra casuística 13 de los casos diagnosticados como papiloma fueron cambios fibroquísticos, 9 ectasias ductales, 7 hiperplasias ductales no atípicas, 2 adenosis y 5 carcinomas ductales infiltrantes convencionales.

Hay que destacar la presencia de casos aislados de falsos positivos como ha sido un caso de carcinoma papilar diagnosticado por citología que resultó ser una adenosis. Los falsos positivos citológicos pueden ser debidos a un error de interpretación por artefacto de fijación o de tinción, por influencias hormonales en la celularidad mamaria o por cambios inflamatorios, o bien existen lesiones mamarias que por sus características citológicas pueden dar lugar a confusión, como son el propio papiloma, la adenosis, la hiperplasia ductal, el adenoma, la lesión ductal esclerosante y la necrosis grasa, entre otras¹⁷.

Aunque la correlación entre el diagnóstico citológico de papiloma y la benignidad de la lesión es alta, la citología de las secreciones es una técnica específica para el diagnóstico de malignidad, pero con baja eficacia para establecer la valoración precisa de la lesión.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Ignacio Rodríguez, de la Unidad de Estadística y Epidemiología del Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción del Institut Universitari Dexeus, por el tratamiento estadístico de los datos.

Bibliografía

1. Fernández-Cid A. Derrames mamarios. Masson-Salvat: Barcelona; 1993.
2. Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: Clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer Control*. 2007;14:350–9.
3. El-Daly H, Gudi M. Evaluation of nipple discharge cytology and diagnostic value of red blood cells in cases with negative cytology: A cytohistologic correlation. *Acta Cytol*. 2010;54:560–2.
4. Alcock C, Laver GT. Predicting occult malignancy in nipple discharge. *ANZ J Surg*. 2010;80:646–9.
5. Pritt B, Pang Y, Kellogg M, St John T, Elhosseiny A. Diagnostic value of nipple cytology: Study of 466 cases. *Cancer*. 2004;102:233–8.
6. Koskela A, Berg M, Pietiläinen T, Mustonen P, Vanninen R. Breast lesions causing nipple discharge: preoperative galactography-aided stereotactic wire localization. *AJR Am J Roentgenol*. 2005;184:1795–8.
7. Montroni I, Santini D, Zucchini G, Fiacchi M, Zanotti S, Ugolini G, et al. Nipple discharge: Is its significance as a risk factor for breast cancer fully understood? Observational study including 915 consecutive patients who underwent selective duct excision. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:895–900.
8. Jayaram G, Elsayed EM, Yacob RB. Papillary breast lesions diagnosed on cytology. Profile of 65 cases. *Acta Cytol*. 2007;51:3–8.
9. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: Which is better? *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:1–8.
10. Simsir A, Cangiarella J. Challenging breast lesions: Pitfalls and limitations of fine-needle aspiration and the role of core biopsy in specific lesions. *Diagn Cytopathol*. 2012;40:262–72. <http://dx.doi.org/10.1002/dc.21630>.
11. Michael CW, Buschmann B. Can true papillary neoplasms of breast and their mimickers be accurately classified by cytology? *Cancer*. 2002;96:92–100.
12. Collins LC, Schnitt SJ. Papillary lesions of the breast: Selected diagnostic and management issues. *Histopathology*. 2008;52:20–9.
13. Ueng S, Mezzetti T, Tavassoli FA. Papillary neoplasms of the breast. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133:893–907.
14. Levine P, Simsir A, Cangiarella J. Management issues in breast lesions diagnosed by fine-needle aspiration and percutaneous core breast biopsy. *Am J Clin Pathol*. 2006;125 Suppl:S124–34.
15. Haji BE, Das DK, Al-Ayadhy B, Pathan SK, George SG, Mallik MK, et al. Fine-needle aspiration cytologic features of four special types of breast cancers: Mucinous, medullary, apocrine, and papillary. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:408–16.
16. Ishikawa T, Hamaguchi Y, Tanabe M, Momiyama N, Chishima T, Nakatani Y, et al. False-positive and false-negative cases of fine-needle aspiration cytology for palpable breast lesions. *Breast Cancer*. 2007;14:388–92.
17. Orell SR, Miliavskas J. Fine needle biopsy cytology of breast lesions: A review of interpretative difficulties. *Adv Anat Pathol*. 2005;12:233–45.