

ORIGINAL

Punción-aspiración con aguja fina en patología mamaria: evaluación de la utilización de citología líquida



Francesc Tresserra^{a,b,*}, Gemma Fabra^a, Miriam Castella^a,
María Asunción Domínguez^a, Carmen Fernandez-Cid^a
y María Ángeles Martínez-Lanao^b

^a Laboratorio de Citología, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España

^b Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona, España

Recibido el 10 de noviembre de 2014; aceptado el 15 de enero de 2015

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2015

PALABRAS CLAVE

Citología líquida;
Punción-aspiración
con aguja fina;
Mama

Resumen

Objetivo: La citología líquida (CL) permite estudiar la muestra mejor preservada y con menos artefactos que la citología convencional (CC). El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de la técnica de CL en un periodo de un año desde su implantación en nuestro laboratorio. **Pacientes y métodos:** Se comparan los resultados de una serie de 1.573 punciones de mama con CL realizadas en un año y 3.033 con CC en 2 años, con los hallazgos en las biopsias cuando se dispuso de estos.

Resultados: Los diagnósticos obtenidos en CL fueron: insuficiente en 208 (13,2%) casos, benigno en 1.160 (73,7%), hiperplasia en 70 (4,5%), sospechoso en 45 (2,9%) y maligno en 90 (5,7%). En 264 casos (17%) de CL existió correlación histológica. La concordancia en el diagnóstico de benignidad fue del 74%, en hiperplasia del 75% y en malignidad del 92%. En la serie de CC hubo correlación en 350 casos (11%), la concordancia en el diagnóstico de benignidad fue del 80%, en hiperplasia del 81% y en malignidad del 92%. La sensibilidad diagnóstica de la CC fue del 78%, la especificidad del 95%, el valor predictivo positivo del 94% y el valor predictivo negativo del 79%. La sensibilidad de la CL fue del 85%, la especificidad del 91%, el valor predictivo positivo del 87% y el valor predictivo negativo del 89%.

Conclusión: La CL disminuye el número de diagnósticos insuficientes pero incrementa el de hiperplasia y sospechosos. La eficacia en el diagnóstico de malignidad entre ambas técnicas es similar.

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

* Autor para correspondencia.

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

KEYWORDS

Liquid-based cytology;
Fine-needle aspiration;
Breast

Fine-needle aspiration in breast disease: Usefulness of liquid-based cytology**Abstract**

Objective: Liquid-based cytology (LBC) improves specimen preservation and produces fewer artefacts than conventional cytology (CC). The objective of this study was to evaluate the results of LBC in our laboratory after one year of its use.

Patients and methods: The results of a series of 1,573 biopsy specimens prepared with LBC in a one-year period were compared with a series of 3,033 specimens prepared with CC in a 2-year period and with histological features, when available.

Results: The diagnoses obtained with LBC were insufficient in 208 (13.2%) cases, benign in 1,160 (73.7%), hyperplasia in 70 (4.5%), suspicious in 45 (2.9%) and malignancy in 90 (5.7%). A histological correlation with the diagnosis was obtained in 264 LBC samples (17%). The concordance was 74% in the diagnosis of benign lesions, 75% in hyperplasia, and 92% in malignant lesions. In the CC series, there was correlation in 350 samples (11%). The concordance was 80% in the diagnosis of benign disease, 81% in hyperplasia, and 91% in malignant disease. The diagnostic sensitivity of CC in malignant disease was 78%, specificity was 95%, positive predictive value was 94%, and negative predictive value was 79%. The sensitivity of LBC in malignant disease was 85%, specificity was 91%, positive predictive value was 87%, and negative predictive value was 89%.

Conclusion: LBC decreases the number of insufficient samples but increases diagnosis of hyperplasia and suspicious lesions. Efficacy in the diagnosis of malignancy is similar between the 2 techniques.

© 2014 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El estudio citológico mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF) de las lesiones mamarias es una técnica sencilla y eficaz, con un buen rendimiento diagnóstico, y que forma parte de las guías de actuación de la mayoría de las unidades de mama de nuestro país¹. La técnica de citología líquida (CL) consiste en introducir la muestra en un medio líquido que posteriormente se procesará de forma automatizada, obteniéndose una extensión en monocapa². Esta técnica, a diferencia de la citología convencional (CC), permite estudiar la muestra mejor preservada, con menos artefactos y hace que puedan efectuarse en el espécimen técnicas adicionales como la inmunocitoquímica. No obstante, la apariencia microscópica de las muestras procesadas por CL puede ser distinta a la de las procesadas por CC, por lo que la implementación de la técnica requiere de aprendizaje y del reconocimiento de características citomorfológicas que impidan el error diagnóstico³⁻⁸. El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de la técnica de CL en la PAAF de lesiones mamarias en un periodo de un año desde su implantación en nuestro laboratorio.

Material y métodos

Desde la introducción de la técnica de CL en nuestro laboratorio en octubre de 2013 hasta octubre de 2014 se han estudiado 1.573 PAAF de mama. Se han incluido todos los casos susceptibles de ser puncionados, excepto aquellos que requerían un diagnóstico inmediato y las secreciones que se estudiaron mediante la técnica convencional.

Las muestras se obtuvieron mediante punción, y el contenido de la jeringa, así como el lavado de la aguja, se

introdujeron de forma inmediata en un medio a base de una solución con metanol (Cytolyt[®]) que contenía agentes hemolíticos y mucolíticos. Posteriormente fue centrifugado, y el concentrado celular se introdujo en otro envase con un medio preservante a base de metanol (PreservCyt[®]). El envase fue procesado con el sistema ThinPrep[®] 5000 (Hologic[®])². Una vez obtenido el porta con la extensión en monocapa se tiñeron con la técnica de Papanicolaou. Los empleados del laboratorio fueron instruidos en el uso de la técnica y en la interpretación de las muestras por personal especializado y habituado al procedimiento.

Se analizaron los diagnósticos obtenidos y se compararon estos resultados con los obtenidos en una serie histórica de 2 años de PAAF con CC que incluía 3.033 casos en los que también se excluyeron las secreciones.

En ambas series se compararon los resultados de la citología con los de la biopsia cuando se dispuso de estos. Para la comparación, las variables diagnósticas que se consideraron en citología fueron: insuficiente (cuando las características de las extensiones no permitían un diagnóstico por falta de material celular o por no existir representación de células epiteliales), benigno (incluye lesiones como fibroadenoma, quiste, cambios fibroquísticos, inflamación, etc.), hiperplasia, sospechoso (cuando no había suficientes criterios para un diagnóstico concluyente de malignidad) y maligno; y en histología: benigno, hiperplasia (atípica y no atípica) y maligno (carcinoma in situ, infiltrante y otros tumores malignos).

Resultados

La edad media de las pacientes con CL fue de $45,6 \pm 9,8$ (15-82), y la de las de CC, de $43,4 \pm 11,4$ (14-89).

Tabla 1 Diagnósticos en función de la técnica

Diagnóstico citológico	Líquida		Convencional		p
	N	%	N	%	
Insuficiente	208	13,2	613	20,2	<0,001
Benigno	1.160	73,7	2.065	68,1	<0,001
Hiperplasia	70	4,5	98	3,2	<0,05
Sospechoso	45	2,9	53	1,7	<0,001
Maligno	90	5,7	204	6,7	NS
Total	1.573	100	3.033	100	

NS: no significativo.

Los diagnósticos obtenidos en CL fueron (tabla 1): insuficiente en 208 (13,2%) casos, benigno en 1.160 (73,7%), hiperplasia en 70 (4,5%), sospechoso en 45 (2,9%) y maligno en 90 (5,7%). En 122 (58,7%) de los diagnósticos de insuficiente solo se observó tejido conectivo adiposo. Los principales diagnósticos de benignidad fueron: benigno sin más especificación (350), quiste (316), fibroadenoma (205), mastopatía fibroquística (177), inflamación (38) y otros (74). Los diagnósticos de malignidad fueron carcinoma grado citológico 1, 36 (40%), grado 2, 41 (45,6%) y grado 3, 12 (13,3%).

En la serie de CC los diagnósticos fueron: insuficiente en 613 (20,2%) casos, benigno en 2.065 (68,1%), hiperplasia en 98 (3,2%), sospechoso en 53 (1,7%) y maligno en 204 (6,7%) (tabla 1).

Al comparar ambas series existieron diferencias estadísticamente significativas en los diagnósticos de insuficiente ($p < 0,001$), de benignidad ($p < 0,001$), de hiperplasia ($p < 0,05$) y de sospechoso ($p < 0,001$). Se diagnosticaron más hiperplasias y sospechosos con la CL y menos insuficientes, en los que la mayoría de ellos en CL era solo por la presencia de tejido conectivo (122; 58,7%) y en CC por material no valorable por problemas de fijación (387; 63,1%).

En los diagnósticos de malignidad el porcentaje de lesiones con grado nuclear 3 fue similar entre ambas técnicas, mientras que la CL diagnosticó más carcinomas grado 1 y menos grado 2 (tabla 2).

En 264 (17%) casos de CL existió correlación con la histología (tabla 3). De estos, 38 casos eran insuficientes y resultaron por histología 31 (81,6%) benignos, 3 (7,9%) hiperplasias y 4 (10,5%) malignos. Otros 37 casos fueron sospechosos, de los cuales 25 (67,6%) fueron malignos,

8 (21,6%) fueron benignos y 4 (10,8%) fueron hiperplasias. Excluidos los insuficientes y los sospechosos, la concordancia en el diagnóstico de benignidad fue de 139/189 (74%), en el de hiperplasia de 142/189 (75%) y en el de malignidad de 174/189 (92%). Los 2 casos sobrediagnosticados citológicamente de malignidad fueron fibroadenomas con focos de hiperplasia ductal (fig. 1). En el caso de diagnóstico de hiperplasia, la mayoría de las lesiones (28; 63,6%) fueron benignas, sobre todo fibroadenomas, y solo 4 (9,1%) fueron malignas (2 carcinomas intraductales, un carcinoma lobulillar infiltrante y un carcinoma ductal infiltrante) (tabla 3).

En la serie de CC hubo correlación en 350 (11%) casos (tabla 4). De los casos insuficientes, 22 (39,2%) eran malignos, y de los sospechosos, 26 (78,8%). Sin tener en cuenta los resultados insuficientes y los sospechosos, la concordancia en el diagnóstico de benignidad fue de 210/261 (80%), en el diagnóstico de hiperplasia, de 211/261 (81%), y en el de malignidad, de 240/261 (92%). Hubo 2 casos falsos positivos, que fueron una hiperplasia ductal y un fibroadenoma con hiperplasia intraductal no atípica (fig. 2). En el caso de diagnóstico de hiperplasia, 9 (18%) fueron lesiones malignas (3 carcinomas intraductales, un carcinoma lobulillar infiltrante y 5 carcinomas ductales infiltrantes).

En las lesiones malignas, la concordancia diagnóstica entre el grado citológico y el grado histológico fue superior en la CL que en la CC (tabla 2).

La sensibilidad para el diagnóstico de malignidad de la CC fue del 78%, la especificidad, del 95%, el valor predictivo positivo (VPP), del 94%, y el valor predictivo negativo (VPN) del 79%. La sensibilidad de la CL fue del 85%, la

Tabla 2 Grado citológico en las lesiones malignas con ambas técnicas

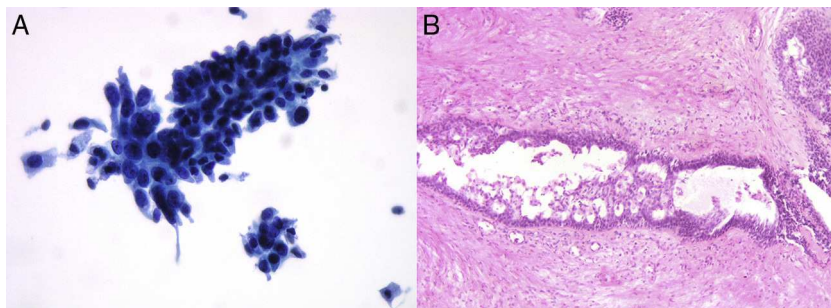
Lesiones malignas	Líquida			Convencional			p
	N	%	Conc.	N	%	Conc.	
Adenocarcinoma*	0			59			
Carcinoma grado 1	36	40,0	55%	37	25,5	53%	<0,05
Carcinoma grado 2	41	45,6	56%	89	61,4	49%	<0,05
Carcinoma grado 3	12	13,3	85%	12	8,3	81%	NS
Otros malignos*	1	1,1		7	4,8		
Total	90	100		204	100		

Conc.: concordancia diagnóstica con el grado histológico; NS: no significativo.

*Grado no especificado.

Tabla 3 Correlación citológico-histológica en la citología líquida

Citología líquida	Histología						Total
	Benigno		Hiperplasia		Maligno		
	N	%	N	%	N	%	
Insuficiente	31	81,6	3	7,9	4	10,5	38
Benigno	49	69,0	13	18,3	9	12,7	71
Hiperplasia	28	63,6	12	27,3	4	9,1	44
Sospechoso	8	21,6	4	10,8	25	67,6	37
Maligno	0	0,0	2	2,7	72	97,3	74
Total	116		34		114		264

**Figura 1** Citología líquida (A) de una lesión diagnosticada como carcinoma que en la histología (B) fue un fibroadenoma con focos de hiperplasia intraductal no atípica.**Tabla 4** Correlación citológico-histológica en la citología convencional

Citología convencional	Histología						Total
	Benigno		Hiperplasia		Maligno		
	N	%	N	%	N	%	
Insuficiente	31	55,4	3	5,4	22	39,2	56
Benigno	69	75,0	13	14,1	10	10,9	92
Hiperplasia	27	54,0	14	28,0	9	18,0	50
Sospechoso	7	21,2	0	0,0	26	78,8	33
Maligno	1	0,8	1	0,8	117	98,3	119
Total	135		31		184		350

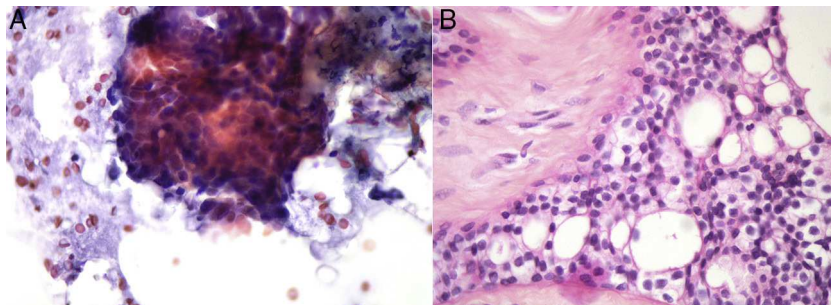
**Figura 2** Citología convencional (A) de una lesión diagnosticada como carcinoma que en la histología (B) fue un fibroadenoma con focos de hiperplasia intraductal no atípica.

Tabla 5 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo en el diagnóstico de malignidad según la técnica

	Citología líquida			Citología convencional		
	Valor	IC 95%		Valor	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	85,09	76,91	90,83	77,72	70,88	83,37
Especificidad	90,67	84,55	94,61	94,58	89,64	97,33
Valor predictivo positivo	87,39	79,42	92,68	94,08	88,72	97,08
Valor predictivo negativo	88,89	82,55	93,20	79,29	72,85	84,58

IC: intervalo de confianza.
 Datos expresados en porcentaje.

especificidad, del 91%, el VPP, del 87%, y el VPN, del 89% (tabla 5).

Discusión

La CL, respecto a la CC, ofrece ventajas como, por ejemplo, la mejor fijación de la muestra, lo que repercute en una mejor eficacia diagnóstica, pues las características citomorfológicas del espécimen están mejor preservadas. Así mismo, requiere un menor número de láminas a revisar y un menor tiempo de observación por parte del citotécnico, pues las células a estudiar están circunscritas en un área más pequeña y con menor material de fondo que cause artefactos en la muestra^{3,4,7-9}.

Para evitar errores diagnósticos en la interpretación de las muestras de CL es necesario un aprendizaje de la técnica y saber reconocer los patrones de agrupación celulares y las características citológicas de las muestras para evitar errores diagnósticos^{1,5}. Entre ellos, destacan la disminución del tamaño de los grupos celulares, la fragmentación de placas ramificadas, el incremento en el número de células sueltas, la tendencia de los linfocitos a formar agregados, la disminución del tamaño, en general, de todas las células y la tendencia a adoptar una morfología alargada, la atenuación del detalle de la cromatina y la prominencia del nucléolo, los cuales pueden inducir a un diagnóstico erróneo de atipia^{4,5,7,8}.

Para que una muestra en citología sea valorable es necesario observar la presencia de 6 o más grupos de células epiteliales con 5 a 10 células cada grupo^{6,10}. Está ampliamente descrito que el número de muestras insatisfactorias disminuye de forma significativa con la CL^{3,7,9}, cifrándose entre el 4 y el 27%^{11,12}, como ha sucedido en nuestra casuística, que ha disminuido del 20 al 13%, por lo que la técnica ofrece un mayor rendimiento. Ello es debido a la concentración celular, a la mejor preservación y a la disminución de la matriz extracelular y otros elementos distorsionadores^{3,4,9}. No obstante, hay que destacar que en los casos en los que existió correlación histopatológica los considerados insuficientes en CC fueron con mayor frecuencia malignos (39%) que los estudiados con CL (10%).

El diagnóstico de hiperplasia mediante CL se incrementó significativamente respecto de la CC en nuestro estudio. Este diagnóstico se basa en el hallazgo de extensiones moderadamente celulares con la presencia de placas complejas,

en ocasiones con una doble población celular, asociadas a núcleos bipolares con formación de luces secundarias y desflecamiento en la periferia de las placas^{13,14}. Las variaciones en las características citomorfológicas de las células en CL pueden ser el fenómeno que explique en nuestra casuística el incremento de los diagnósticos de hiperplasia y el que estas correspondan con mayor frecuencia a lesiones benignas.

El diagnóstico de sospechoso también se ha visto incrementado con la técnica de CL, y cuando este diagnóstico se correlaciona con la histología es con menor frecuencia maligno (68%) que con la CC (79%). En la literatura, el diagnóstico de sospechoso resulta en una lesión maligna hasta en un 83% de los casos en CC¹⁵. Probablemente el menor número de diagnósticos de malignidad en los casos sospechosos por CL pueda deberse a una infravaloración en las características citológicas que la CL ofrece^{4,5,7,8}.

En el caso de las lesiones malignas, las muestras obtenidas mediante CL habitualmente presentan un fondo con modificación en sus características respecto a la CC, como son una disminución en las partículas extracelulares y en los detritus celulares; también disminuye el número de células mononucleadas y eritrocitos, y la cantidad de material hemorrágico y necrótico es menor. Todo ello permite, en los especímenes de CL, resaltar las características citomorfológicas^{3,4}. Así mismo, la membrana nuclear presenta irregularidades y depresiones, y en el núcleo desaparece la cromatina gruesa. Se ha descrito que existe una mayor dificultad en el diagnóstico de los carcinomas de bajo grado nuclear y los carcinomas mucinosos con la CL^{4,7}. En nuestro estudio la CL permitió diagnosticar como lesiones malignas los 3 carcinomas mucinosos que había en la serie, y respecto a la CC, diagnosticó más carcinomas grado 1 y menos carcinomas grado 2. El porcentaje de carcinomas grado 3 era similar con ambas técnicas. En el caso de los carcinomas mucinosos, el diagnóstico se efectuó con base en las características estrictamente citológicas, pues en las extensiones procesadas con CL, el material mucinoso del fondo propio de estas lesiones aparece claramente disminuido o incluso ausente por la acción del líquido que contiene agentes mucolíticos.

Al igual que en la CC, el fibroadenoma es la causa más frecuente de diagnóstico falso positivo^{3,5-8}. Ello es debido a que en muchas ocasiones esta lesión presenta una celularidad muy activa, con núcleos aumentados de tamaño y en ocasiones con nucléolo prominente y con la tendencia

algunas veces a la formación de grupos tridimensionales, que inducen de forma errónea al diagnóstico de malignidad^{3,5}. En nuestra casuística el fibroadenoma y la hiperplasia han sido, tanto en CL como en CC, la única fuente de sobrediagnóstico en 2 ocasiones con cada técnica. Como claves para el correcto diagnóstico del fibroadenoma se han descrito la relativa conservación de la relación núcleo/citoplasma, la presencia de una población celular mixta y de ciertos cambios degenerativos, y la presencia de estratificación solo focal en los grupos celulares⁵. No obstante, en las muestras con CL la morfología de los grupos en asta de alce se pierde⁹.

Los diagnósticos falsos negativos en CL, al igual que en CC, suelen ser debidos a problemas de muestreo, tamaño tumoral pequeño, hipocelularidad, pues hasta un tercio de falsos negativos al reevaluarse se consideran insatisfactorios, y al tipo histológico, pues el carcinoma lobulillar, el carcinoma ductal bien diferenciado y el carcinoma in situ muchas veces se infradiagnostican^{5,16}. En nuestra serie, la CL ofreció 9 (8,2%) falsos negativos; uno de ellos era un carcinoma lobulillar, otro, un carcinoma ductal infiltrante residual posquimioterapia, y otro, un carcinoma microinfiltrante.

En nuestra casuística la disminución de insuficientes con CC ha incrementado el diagnóstico de lesiones benignas y el de hiperplasias y sospechosos, que en la correlación con el diagnóstico histológico son con mayor frecuencia benignos; respecto a la CC, han aumentado los falsos negativos.

En revisiones de la literatura sobre la eficacia de la CL encontramos, al igual que lo observado en nuestra serie, que la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de ambas técnicas son similares en el diagnóstico de malignidad^{7,8}. La sensibilidad de la CL se ha cifrado entre el 86 y el 97,7%, la especificidad, entre el 74 y el 98%, el VPP, entre el 95 y el 96%, y el VPN, entre el 88 y el 98,5%^{7,11,12}. Estos valores mejoran con el aprendizaje de la técnica⁵.

En conclusión, la CL disminuye el número de diagnósticos insuficientes, pero incrementa los de hiperplasias y sospechosos. El diagnóstico de hiperplasia con CL tiene menos porcentaje de lesiones malignas que el de la CC. La eficacia diagnóstica en lesiones malignas resulta similar entre ambas técnicas, y en ambas la causa de falsos positivos son el fibroadenoma y la hiperplasia.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Autoría

1. Haber participado en la concepción y diseño, la adquisición de los datos o en el análisis e interpretación de

los datos del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión: F. Tresserra, G. Fabra, M. Castella, M.A. Domínguez, C. Fernández-Cid y M.A. Martínez-Lanao.

2. Haber participado en la redacción del texto o en las revisiones del mismo: F. Tresserra.

3. Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada: F. Tresserra, G. Fabra, M. Castella, M.A. Domínguez, C. Fernández-Cid y M.A. Martínez-Lanao.

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, Hospital Universitario Quirón Dexeus.

Bibliografía

1. Tresserra F, Castella M, Fernández-Cid C, Fabra G, Domínguez MA, Ramos C, et al. Encuesta nacional sobre el estado actual del estudio citológico de la patología mamaria. *Rev Esp Patol.* 2014;47:142-8.
2. Manual del Operador ThinPrep processor. Malborough, MA: CYTYC Co.; 1992.
3. Ryu HS, Park IA, Park SY, Jung YY, Park SH, Shin HC. A pilot study evaluating liquid-based fine needle aspiration cytology of breast lesions: A cytomorphological comparison of SurePath® liquid-based preparations and conventional smears. *Acta Cytol.* 2013;57:391-9.
4. Michael CW, Hunter B. Interpretation of fine-needle aspirates processed by the ThinPrep technique: Cytologic artifacts and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 2000;23:6-13.
5. Feoli F, Ameye L, van Eeckhout P, Paesmans M, Marra V, Arisio R. Liquid-based cytology of the breast: Pitfalls unrecognized before specific liquid-based cytology training - Proposal for a modification of the diagnostic criteria. *Acta Cytol.* 2013;57:369-76.
6. Combalia N. Diagnóstico citológico en patología mamaria. *Rev Senol Patol Mamar.* 2014;27:183-9.
7. Gerhard R, Schmitt FC. Liquid-based cytology in fine-needle aspiration of breast lesions: A review. *Acta Cytol.* 2014;58:533-42.
8. Hoda RS. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations: A morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol.* 2007;35:621-34.
9. Dey P, Luthra UK, George J, Zuhairy F, George SS, Haji BI. Comparison of ThinPrep and conventional preparations on fine needle aspiration cytology material. *Acta Cytol.* 2000;44:46-50.
10. Vetto JT, Pommier RF, Shih RL, Campagna J, Robbins D, Schmidt WA. Breast fine-needle aspirates with scant cellularity are clinically useful. *Am J Surg.* 2005;189:621-5.
11. Kontzoglou K, Moulakakis KG, Konofaos P, Kyriazi M, Kyroudes A, Karakitsos P. The role of liquid-based cytology in the investigation of breast lesions using fine-needle aspiration: A cytohistopathological evaluation. *J Surg Oncol.* 2005;89:75-8.
12. Bédard YC, Pollett AF. Breast fine-needle aspiration. A comparison of ThinPrep and conventional smears. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:523-7.

13. Thomas PA, Raab SS, Cohen MB. Is the fine-needle aspiration biopsy diagnosis of proliferative breast disease feasible? *Diagn Cytopathol.* 1994;11:301–6.
14. Sneige N, Staerckel GA. Fine-needle aspiration cytology of ductal hyperplasia with and without atypia and ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol.* 1994;25:485–92.
15. Kanhoush R, Jorda M, Gomez-Fernandez C, Wang H, Mirzabeigi M, Ghorab Z, et al. 'Atypical' and 'suspicious' diagnoses in breast aspiration cytology. *Cancer.* 2004;102:164–7.
16. Zemba-Palko V, Klenn PJ, Saminathan T, Kline TS. Benign breast aspirates: Two decades of experience. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:1056–60.