

Resultados falsos negativos en aspiración con aguja fina de lesiones de mama

Susana Córdova Ramírez,* Ernesto Antonio Parada Sandoval,* Patricia Alonso Viveros*

RESUMEN

Objetivo: describir algunos factores relacionados con los diagnósticos falsos negativos de la biopsia por aspiración con aguja fina de la glándula mamaria.

Material y método: se estudiaron 60 casos con diagnóstico falso negativo en biopsia por aspiración con aguja fina de la glándula mamaria. Se evaluaron las causas y la calidad de los especímenes que directamente se relacionaron con la falla en el diagnóstico citológico.

Resultados: de los 60 casos falsos negativos, 48.3% de las solicitudes carecían de datos clínicos, mastográficos y del diagnóstico presuntivo de la lesión. El 53.3% de los frotis fueron mal elaborados y 83%, mal fijados. La celularidad fue escasa en 33% e, igualmente, en 33% de los casos los criterios de malignidad fueron difíciles de identificar.

Conclusiones: los falsos negativos están relacionados en forma directa con el muestreo inadecuado, con la mala calidad del frotis y en menor proporción con una interpretación diagnóstica errónea debido a la propia naturaleza de la lesión. Para optimizar los resultados se necesita destreza por parte del operador para el adecuado muestreo y toma de la muestra, con extendido fino, con suficientes células con buena fijación. Las solicitudes de los estudios deben contener suficientes datos clínicos y de imagen. De indudable valor es evaluar al microscopio la calidad de los frotis al momento de obtener la muestra, lo cual sería ideal en todos los casos de biopsia por aspiración con aguja fina.

Palabras clave: glándula mamaria, biopsia por aspiración con aguja fina, falsos negativos, calidad del espécimen.

ABSTRACT

Objective: To describe the causes and the features of quality of the specimen that cause false negative of the fine needle aspiration biopsy of breast.

Material and method: Sixty cases with false negative diagnosis in fine needle aspiration biopsy of breast were studied. Causes and sample quality directly related to cytologic diagnosis failure were assessed.

Results: In 48.3% of the 60 false negative cases, clinical and mastographic data and presumptive diagnosis were missing. In 53% the elaboration was of poor quality, and 83% were not well fixed. The 33% of the smears showed inadequate cell quantity. Finally in 33% the approaches of malignancy were difficult to identify.

Conclusions The false negative diagnoses are related to the inadequate sampling, poor quality of the smears and in smaller proportion to an erroneous diagnosis due to the proper nature of the lesion. To optimize the fine needle aspiration biopsy of breast we need: cytological request with clinical and image data, operator's skills for taking the samples, well preserved smears and enough quantity of cells.

Key words: breast, fine needle aspiration biopsy, false negative, quality sample.

* Patología, Facultad de Medicina de la UNAM, Hospital General de México, OD.

Correspondencia: Dra. Susana Córdova Ramírez. Hospital General de México. Dr. Balmis 148, colonia Doctores, CP 06726, México, DF. Correo electrónico: drasusanacordova@gmail.com
Recibido: junio, 2010. Aceptado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Córdova-Ramírez S, Parada-Sandoval EA, Alonso-Viveros P. Resultados falsos negativos en aspiración con aguja fina de lesiones de mama. Patología Rev Latinoam 2010;48(3):169-173.

El carcinoma de glándula mamaria es una neoplasia que se estima corresponde a 22% de todos los carcinomas en la mujer. Las regiones de mayor incidencia son: América del Norte, Europa y Australia; afecta a 70 a 82 por cada 100,000 habitantes.¹ En México se ha registrado incremento del diagnóstico de carcinoma de mama, con 2.5 casos al día.² Por lo anterior, es relevante contar con un procedimiento diagnóstico microscópico confiable, tal como la biopsia por aspiración con aguja fina para la evaluación inicial de

las lesiones o nódulos sospechosos de malignidad de la glándula mamaria.

La prueba triple (*triple test*) para el estudio de la glándula mamaria está constituida por tres elementos: los datos clínicos, la mamografía y la citología. Esta última se obtiene a través de la biopsia por aspiración con aguja fina.³

Está demostrado que la biopsia por aspiración con aguja fina es un método útil para el estudio de lesiones de la glándula mamaria con sensibilidad de 94 a 97% y especificidad de 98 a 100%.⁴⁻⁷ A pesar de la eficiencia de este procedimiento, existen falsos negativos hasta en 12%. Esta cifra puede disminuir hasta en 3-5% si los especímenes son de buena calidad y los observadores son experimentados. Los resultados falsos negativos retrasan el diagnóstico y el inicio del tratamiento, incluso, pueden ser objeto de una demanda legal. Los falsos positivos tienen menos repercusiones sobre la evaluación de una probable lesión de la glándula mamaria.^{8,9}

Cuando el patólogo evalúa la calidad de la muestra citológica en el momento en que se obtiene, se incrementa la posibilidad de un buen diagnóstico y mejora la sensibilidad y la especificidad de la biopsia por aspiración con aguja fina.^{6,7,10}

La cantidad de células obtenidas, así como su óptima fijación, son factores determinantes para un buen diagnóstico citológico. La muestra debe contener al menos seis grupos de células epiteliales, cada uno con al menos 10 células evaluables. Este parámetro disminuye los diagnósticos falsos negativos hasta en 50%.¹¹ Así mismo, la distribución y fijación adecuada de las células son factores decisivos para lograr un diagnóstico correcto. El número de células no constituye una cifra absoluta, ya que según la naturaleza de la lesión se obtienen muestras poco celulares como en los casos de lesiones escleróticas, tumores mucinosos, lesiones vasculares y carcinomas lobulillares.^{5,8,9} Por otro lado, los frotis hemorrágicos o necróticos dificultan la evaluación y diagnóstico acertado de la biopsia por aspiración con aguja fina.¹⁰⁻¹²

Este trabajo describe los factores que pueden provocar resultados falsos negativos en el material de biopsia por aspiración con aguja fina de mama. Evaluamos la accesibilidad a la información clínica, la calidad de los frotis citológicos de las muestras obtenidas por biopsia por aspiración con aguja fina de mama, así como algunas otras circunstancias que pudieran repercutir en la frecuencia de falsos negativos de la biopsia por aspiración con aguja fina de mama.

MATERIAL Y MÉTODO

Este trabajo es retrospectivo y observacional. Se enfocó en los estudios de glándula mamaria que se realizaron entre el 1 de julio de 2003 y el 31 de agosto de 2006. Se seleccionaron los casos de biopsia por aspiración con aguja fina de glándula mamaria calificados como adecuados con diagnóstico citológico negativo o no concluyente de malignidad y que contaban con diagnóstico histopatológico de carcinoma primario de mama. Se revisaron las solicitudes originales de los estudios citológicos y los frotis; se evaluaron las siguientes características o indicadores de calidad:

- 1) Solicitud con diagnóstico clínico presuntivo, datos clínicos y mamográficos de la lesión.
- 2) Características del frotis, incluida la calidad del extendido de manera uniforme o en monocapa.
- 3) Fijación adecuada del frotis e identificación de las células bien conservadas.
- 4) Cantidad de celularidad de la muestra (seis o más grupos celulares epiteliales).

En las muestras clasificadas con calidad adecuada también se evaluó si había o no datos citológicos que permitieran un diagnóstico de malignidad.

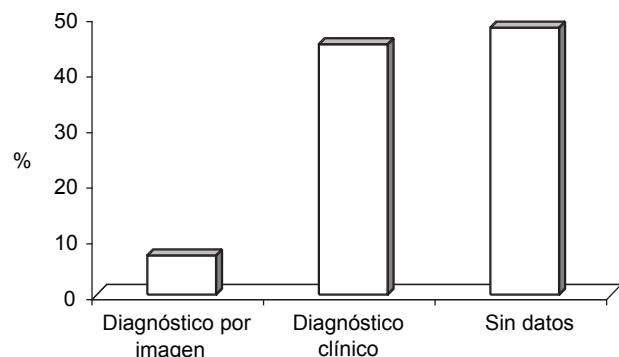
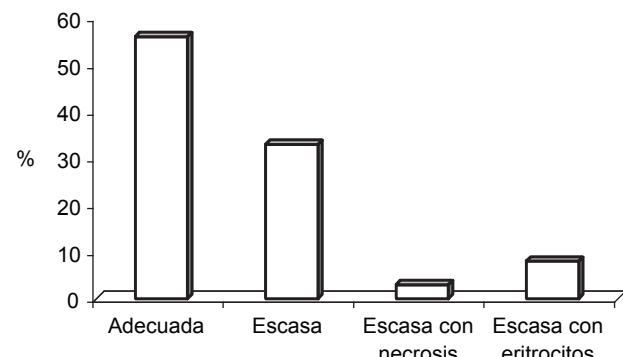
El patrón de referencia para evaluar los resultados, porcentajes y cifra de falsos negativos se obtuvo con base en los estudios histopatológicos.

RESULTADOS

Los estudios citológicos de glándula mamaria adecuados y con diagnóstico citológico negativo o no concluyente para malignidad fueron 2,734; de éstos, 1,075 casos contaron con estudio histopatológico. Se identificaron 355 casos de neoplasias malignas y 720 lesiones benignas. Finalmente se determinó que 60 casos (5.5%) tuvieron diagnóstico citológico de falsos negativo. En este grupo la evaluación de los indicadores de calidad señaló lo siguiente:

1) Solicitud con diagnóstico presuntivo con datos clínicos y mamográficos de la lesión: sólo en 4 (6.6%) casos se indicó el diagnóstico por imagen y en 27 (45%) se señaló un diagnóstico clínico; en los 29 (48.3%) casos restantes no se incluían estos datos (Figura 1).

2) Elaboración de los frotis: en 28 (46.6%) casos el frotis estaba correctamente elaborado; en los 32 casos restantes (53.3%) se observaron las siguientes deficiencias: 14

**Figura 1.** Datos contenidos en la solicitud.**Figura 2.** Celularidad del extendido.

muestras en las que el material se depositó en el portaobjetos pero se desecó antes de ser extendido, provocando deformidad y rotura de las células; en 10 casos el material no se extendió uniformemente, con lo que se obtuvieron frotis gruesos en una superficie pequeña de la laminilla; en 8 casos el material era excesivo y amontonado y no se elaboró la cantidad adecuada de frotis.

3) Fijación de frotis: en 50 (83.3%) casos las muestras fueron mal fijadas, debido al grosor del material depositado en la laminilla, y por la tardanza en la elaboración y fijación de los frotis. Sólo en 10 (16.6%) casos la técnica de fijación fue correcta con adecuada conservación de las células.

4) Cantidad de celularidad de la muestra: en 33 (55%) casos la celularidad fue adecuada, en 20 (33.3%) casos fue menor a lo requerido, en 2 (3.3%) casos hubo abundante necrosis y en 5 (8.3%) casos la celularidad era insuficiente y con abundantes eritrocitos (Figura 2).

De los 60 casos falsos negativos, 40 (66.6%) mostraron mala calidad de la muestra que no permitió una evaluación correcta, en los 20 casos restantes (33%) las características citológicas de malignidad sí podían identificarse, con cierta dificultad, pero fueron mal interpretadas por el observador. Los tipos histológicos correspondientes a los frotis con estas dificultades fueron: 8 carcinomas canaliculares, 8 carcinomas lobulillares, 3 carcinomas mucinosos y 1 carcinoma modular.

DISCUSIÓN

En el acervo bibliográfico se insiste en que la certeza de este procedimiento diagnóstico se basa en la calidad de

los especímenes y en que el examinador cuente con toda la información y adiestramiento pertinentes.^{12,13} Moriarty y otros autores^{5,14} señalan que la interpretación de la biopsia por aspiración con aguja fina debe apoyarse en los hallazgos clínicos y radiológicos, como: edad de la paciente, antecedente familiar, estado menstrual, terapia hormonal, impresión clínica y, por supuesto, deberá informarse el diagnóstico o la impresión mamográfica. Otros autores han demostrado que la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del carcinoma de mama con biopsia por aspiración con aguja fina se eleva de 97 a 100% y de 98 a 100%, respectivamente, si se cuenta en el momento de la evaluación con todos estos datos.¹⁵ En nuestro material encontramos que sólo 6.6% de las solicitudes de estudio citológico contaba con información de imagen y 45% tenía exclusivamente datos clínicos.

Respecto a la elaboración y fijación de los extendidos, los especímenes con artificio de sequedad, exceso de sangre o deficientemente preparados deben considerarse desde un principio como inadecuados para establecer el diagnóstico citológico.^{15,16}

En nuestro material se encontró que 53.3% de los frotis fueron mal elaborado, por lo que debieron identificarse desde un inicio y descartarse, por no reunir las características óptimas para el diagnóstico citológico.

En relación con la celularidad, Moriarty, Boerner y Layfield^{5,8,16} mencionan que seis o más grupos de células epiteliales viables son suficientes para una interpretación citológica correcta; sin embargo, en algunos casos, no existe un requerimiento mínimo específico de la cantidad de células epiteliales existentes y lo adecuado del frotis debe ser juzgado por el observador, respaldado por los

datos clínicos y los hallazgos citopatológicos.¹⁵ En este estudio se encontró que hubo la celularidad adecuada en 55% de los casos.

Acerca de la interpretación del frotis, Orell y Layfield^{3,15} señalan que los falsos negativos se deben no sólo al mal muestreo o a la mala calidad del extendido citológico, sino también al error al interpretar el espécimen por parte del observador, fundamentalmente por la falta de experiencia en esta área de la citopatología. Además, algunas neoplasias –como el carcinoma lobulillar clásico, el carcinoma mucinoso, el carcinoma tubular, el carcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma papilar intraquístico y otros– tienen características peculiares de la morfología que son difíciles de evaluar por citología.^{5,13,16} En el carcinoma lobulillar la dificultad para su correcta identificación reside en el pequeño tamaño y monotonía de sus células, además, suelen ser escasas.

En el carcinoma mucinoso las células neoplásicas son escasas y se aglomeran en grupos aislados, el espécimen puede mostrar sólo moco. En el caso del carcinoma medular, las numerosas células inflamatorias y los pequeños grupos de células epiteliales atípicas sugieren un diagnóstico erróneo de mastitis.^{13,16-18}

Nuestra proporción de falsos negativos puede compararse con el resultado de otras publicaciones en el Cuadro 1. En este estudio los falsos negativos debidos a la incorrecta interpretación correspondieron histológicamente a: ocho casos de carcinoma canalicular, ocho casos de carcinoma lobulillar, tres casos de carcinoma mucinoso y un caso de carcinoma medular. Algunas de estas neoplasias tienen características peculiares como: descamación de escasos grupos celulares y con bajo grado nuclear, por lo que carecen de criterios citológicos clásicos de malignidad.^{13,16} El material estuvo constituido por muestras poco celulares con grupos monótonos, isométricos, de núcleos de bajo grado y en los tres casos de carcinoma mucinoso se observaron escasas células neoplásicas inmersas en escaso material mucoide y eritrocitos. Por último, la dificultad en la identificación del carcinoma medular se debió a las abundantes células inflamatorias encontradas que originaron el diagnóstico erróneo de mastitis.

Recientemente ha habido un creciente rechazo hacia el uso de la biopsia por aspiración con aguja fina, y se ha sustituido¹² por otros procedimientos que obtienen tejido para estudio histológico, como las biopsias por tru-cut,^{9,12} a pesar de que este procedimiento no produce

Cuadro 1. Resultados falsos negativos en aspiración de lesiones de mama

| <i>Autor</i> | <i>Falsos negativos</i> |
|-------------------------------------|-------------------------|
| Zarbo y col. (1991) ¹⁹ | 18% |
| Arisio y col. (1998) ²⁰ | 6% |
| Boerner y col. (1998) ²¹ | 1.1% |
| Young y col. (2002) ²² | 6.2% |

mejores resultados que la biopsia por aspiración con aguja fina.^{3,10}

Sanchez y Sthal,⁶ en un editorial reciente, comentan el trabajo del programa de detección de cáncer mamario de Verona⁷ y señalan dos razones por las que el uso de la biopsia por aspiración con aguja fina ha disminuido: 1) la obtención del espécimen debe efectuarse por personal capacitado y 2) porque los patólogos se sienten más confiados al interpretar especímenes histopatológicos, como los que se obtienen por tru-cut, que al interpretar material citológico debido al poco adiestramiento. El trabajo del grupo de Verona demuestra que un equipo bien organizado con personal responsable, bien adiestrado, con plenos conocimientos y fundamentalmente con compromiso, que participa en la búsqueda e identificación de lesiones malignas de la glándula mamaria por medio de la biopsia por aspiración con aguja fina, puede alcanzar estándares muy elevados; de hecho, el programa de detección de cáncer de mama en esa región tiene como base la biopsia por aspiración con aguja fina.

En México, desafortunadamente, la incidencia y la mortalidad de las neoplasias malignas de la glándula mamaria han aumentado considerablemente en la última década, por lo que se requiere utilizar procedimientos que ya han demostrado su utilidad y bajo costo y trabajar en equipo con calidad y compromiso para obtener los mejores resultados, con certeza y confiabilidad.

CONCLUSIONES

La mayor parte de las lesiones malignas de la glándula mamaria pueden diagnosticarse con certeza por medio de la biopsia por aspiración con aguja fina, pero es necesario cumplir los siguientes requisitos: 1) que la solicitud de citología contenga datos clínicos y de imagen completos, 2) que el operador tenga destreza para tomar una muestra de calidad, elaborar y fijar adecuadamente los frotis,

que deben contener suficientes células bien preservadas y uniformemente distribuidas en las laminillas. Con estas acciones puede obtenerse un material óptimo para 3) la interpretación citológica adecuada confiable con bajo número de falsos negativos.

La experiencia del personal que toma la muestra y del que interpreta el diagnóstico citológico es muy importante para poder utilizar con confianza y buenos resultados la biopsia por aspiración con aguja fina, para así obtener sensibilidad y especificidad elevadas, como lo refiere la bibliografía.

REFERENCIAS

1. Ellis O, Tavassoli A. Tumor of the breast. In: WHO Tumors of the breast and female genital organs. Francia: IARC Press, 2000.
2. López-Carrillo L, Torres-Sánchez L, López-Cervantes M, Rueda-Neria C. Identificación de las lesiones mamarias malignas en México. Salud Pública Mex 2001;43:199-202.
3. Olivares-Montano AK, Hernández-González M, Morales-Ferrer G, Alonso de Ruiz P, Córdoba-Ramírez S. Estudio comparativo de la biopsia por aspiración con aguja fina y la biopsia por tru-cut en el diagnóstico de carcinoma de mama. Rev Med Hosp Gen Mex 2005;68:208-212.
4. González-Mena L, Alonso de Ruiz P, Vargas A. Evaluación costo-efectividad de la biopsia por aspiración con aguja fina de mama en el Hospital General de México. ¿Es posible ahorrar recursos en un procedimiento económico? (En vías de publicación).
5. Moriarty AT. Fine needle biopsy of breast, when is enough, enough? Diagn Cytopathol 1995;13:373-374.
6. Sanchez AM, Sthal RE. Fine needle aspiration biopsy of the breast. Obsolete or state of the art? Cancer (Cytopathol) 2008;114:114:65-66.
7. Manfrin E, Mariotto R, Remo A, Reghellin D, et al. Is there still a role for fine-needle aspiration cytology in breast cancer screening? Experience of the Verona Mammographic Breast Cancer Screening Program with real-time integrated radiopathologic activity (1999-2004). Cancer (Cytopathol) 2008;114:74-82.
8. Boerner S, Seige N. Specimen adequacy and false negative diagnosis rate in fine-needle aspirates of palpable breast masses. Cancer 1998;84:344-348.
9. Taxin A, Tarter PI, Zappetti D. Breast cancer diagnosis by fine needle aspiration and excisional biopsy. Acta Cytol 1997;41:302-306.
10. Abati A. To count or not to count? A review of the issue of adequacy in breast FNA. Diagn Cytopathol 1999;21:142-147.
11. Tabbara SO, Frost AR, Stoler M, Sneige N, Sidawy M. Changing trends in breast fine -needle aspiration: results of the Papanicolaou Society of Cytopathology Survey. Diagn Cytopathol 2000;22:126-130.
12. Cobb C, Raza AS, Obituary: Alas poor FNA of breast we knew thee well. Diagn Cytopathol 2005;32:1-4.
13. Koss L. The breast. In: Diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. EEUU: Lippincott Williams and Wilkins, 2006;p:1081-1147.
14. Feichter G. Breast cytology: statical analysis and cytohistologic correlations. Acta Cytol 1997;41:327-332.
15. Abati A. The uniform approach to breast fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 1997;16:295-311.
16. Layfield LJ. Cytologically low grade malignancies. An important interpretative pitfall responsive for false negative diagnosis in fine-needle aspiration of the breast. Diagn Cytopathol 1996;15:250-259.
17. Lindholm K. Breast. In: Fine needle aspiration cytology. Australia: Churchill Livingstone, 2005;p:165-225.
18. Oertel YC. Fine needle aspiration of the breast. USA: Butterworths, 1987;p:112-149.
19. Zarbo RJ, Howanitz PJ, Bachner P. Interinstitutional comparison of performance in breast fine needle aspiration cytology: a Q-probe quality indicator study. Arch Pathol Lab Med 1991;115:743-750.
20. Arisio R, Cuccorese C, Accinelli G, Mano MP, et al. Role of fine needle aspiration biopsy in breast lesions: analysis of a series of 4,110 cases. Diagn Cytopathol 1998;18:462-467.
21. Boerner S, Sneige N. Specimen adequacy and false negative diagnosis in fine needle aspirates of palpable breast masses. Cancer 1998;84:344-348.
22. Young NA, Mody DR, Davey DD. Diagnosis and subclassification of breast carcinoma by fine-needle aspiration biopsy. Results of the interlaboratory comparison program in non-gynecologic cytopathology. Arch Pathol Lab Med 2002;126:1453-1457.