

# Original

## Utilidad de la citología por raspado de bordes como técnica intraoperatoria de detección de márgenes quirúrgicos positivos en biopsias de mama

M.J. Cardiel-García, M.J. Ríos-Mitchell, M.I. Valero-Palomero, C. Del Agua-Arias y P. Sanz-Moncasi

*Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.*

### SUMMARY

*Background: To detect positive surgical margins in breast biopsy specimens, we performed an intraoperative cytology by scraping the surgical surface. Materials and Methods: We studied excisional biopsies performed between January and April 1995 in our hospital, which were performed on the basis of suspicious confined mamographic lesions. The cytological results were classified as: benign, suspicious or malignant. After that, cytohistological correlation of the margins was performed. Results: Forty-eight breast biopsy specimens were studied. Thirty-two cases were classified as negatives, with a histological correlation with normality or benign pathology in 30 cases and malignancy in 2. The 7 malignant cases were confirmed histologically. The 9 suspicious cytologic studies corresponded to 5 malignant and 4 benign lesions. Conclusions: Despite the interpreting difficulties attributed to the technique, it is an accurate method for detection of positive margins in intraoperative act, because of the high sensitivity (86%) and low cost. The main application is the conservative surgery of breast cancer. **Patología 1997; 30(2): 112-116.***

**Key words:** Breast - Cytodiagnosis - Intraoperative

### RESUMEN

*Planteamiento: Para detectar márgenes quirúrgicos positivos en biopsias mamarias realizamos en el acto intraoperatorio una técnica consistente en el raspado con bisturí de la superficie quirúrgica para su estudio citológico. Material y Métodos: El estudio se realiza sobre las biopsias escisionales practicadas entre enero y abril de 1995 en nuestro hospital, planteadas por lesiones localizadas mamográficamente sospechosas. Los hallazgos citológicos se clasifican en benigno, sospechoso o maligno, correlacionándose posteriormente con la histología de los márgenes. Resultados: De las 48 biopsias estudiadas, 32 se clasificaron como negativas, correspondiendo a tejido normal o a patología benigna en 30 casos y maligna en dos. Las siete malignas se confirmaron histológicamente. Las nueve sospechosas correspondieron a cinco lesiones malignas y a cuatro benignas o normales. Conclusiones: Apesar de las dificultades interpretativas atribuibles a la técnica, es un método eficaz para la detección de márgenes positivos en el acto intraoperatorio, dada su alta sensibilidad (86%) y su bajo coste, siendo su principal aplicabilidad la cirugía conservadora del cáncer de mama. **Patología 1997; 30(2): 112-116.***

**Palabras clave:** Mama - Citodiagnóstico - Acto intraoperatorio

## INTRODUCCIÓN

Desde que se inició el tratamiento de las neoplasias mamarias con cirugía conservadora, la valoración del estado de los márgenes de resección ha adquirido especial interés. De hecho, como refleja la literatura (1), un 10% presentan márgenes positivos en el estudio histológico, y, además, un tercio del 90% restante presenta recidiva local, lo cual indica que el hecho de hallar márgenes libres de células tumorales en el estudio histológico convencional tiene un valor limitado para predecir el riesgo de recidiva. En este sentido, en la literatura se refleja el uso de técnicas inmunohistoquímicas aplicadas a los extendidos citológicos de los márgenes de alta sensibilidad (2-4).

Desde hace 3 años en nuestro servicio se viene ensayando la citología convencional por raspado de bordes en el acto intraoperatorio de la cirugía conservadora del cáncer de mama, con resultados satisfactorios aunque no contrastados. Asociada a la realización de cortes en congelación, nos ha permitido la ampliación de márgenes en el acto intraoperatorio, a la vez que ha contribuido a detectar el mayor número posible de casos con márgenes positivos.

Con el uso rutinario de la mamografía de *screening*, la cirugía por lesiones sospechosas no palpables ha aumentado progresivamente hasta ocupar el primer lugar. La observación de una alta frecuencia de márgenes afectos por lesiones neoplásicas intraepiteliales y la gran variabilidad lesional de este tipo de biopsias nos ha llevado a aplicar la citología por raspado de bordes en biopsias escisionales en el acto intraoperatorio, como medio para demostrar su utilidad y posterior aplicabilidad a la cirugía conservadora del cáncer de mama.

El objetivo de este trabajo es analizar el valor de la citología por raspado de bordes como método de detección de márgenes quirúrgicos positivos en el acto intraoperatorio en biopsias de mama que requieran de dicha valoración.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las piezas quirúrgicas objeto de estudio corresponden a las biopsias escisionales de mama que presentan: 1) microcalcificaciones sospechosas localizadas, 2) masa no palpable, y 3) microcalcificaciones sospechosas localizadas y masa no palpable, realizadas en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza en el periodo comprendido entre enero y abril de 1995.

La pieza quirúrgica se recibe en fresco e inmediatamente se realiza un raspado enérgico de los bordes con el bisturí. Cada extensión se lleva a cabo con un bisturí diferente sobre una área máxima de 5 x 5 cm de la superficie

total de la pieza; se tiñen con hematoxilina-eosina, llevándose a cabo una lectura inmediata por dos patólogos experimentados que clasifican los hallazgos citopatológicos en tres categorías: a) benigna, b) sospechosa y c) maligna. Además, se evalúa simultáneamente la cantidad de células epiteliales (ausente, escasa, moderada y abundante).

Posteriormente, una vez marcada la pieza con tinta china y fijada en formol al 10%, se incluye en su totalidad. Las lesiones en contacto con los extremos de resección se clasifican en dos grupos: 1) benignas y 2) malignas (lesiones intraepiteliales o infiltrantes); para ello se consideran los criterios de Page, prevaleciendo en cada caso la alteración histopatológica de mayor grado de malignidad (Tabla 1).

En los casos con citología positiva y estudio histológico negativo, se realizan nuevos cortes seriados.

A los resultados obtenidos se aplican las pruebas de validación de un test (sensibilidad, especificidad, eficiencia diagnóstica, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo), considerando positivas las citologías malignas y las sospechosas.

## RESULTADOS

### Hallazgos clínicos

Se realizaron un total de 50 biopsias escisionales diferidas, de las que se excluyeron 2 casos por no cumplir los requisi-

**Tabla 1. Correlación citohistológica de los márgenes quirúrgicos positivos.**

Citología por raspado	Lesión histológica contactante (nº de biopsias)
Benigna	Parénquima mamario normal (3)
	Fibroadenoma (2)
	MFQ sin hiperplasia epitelial (14)
	MFQ con hiperplasia epitelial (6)
	Ectasia ductal (4)
	Adenosis esclerosante (1)
	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (1)
Sospechosa	Carcinoma ductal infiltrante (1)
	MFQ sin hiperplasia epitelial (1)
	MFQ con hiperplasia epitelial (3)
	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (3)
	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (1)
Maligna	Carcinoma ductal infiltrante (1)
	Carcinoma lobulillar <i>in situ</i> (1)
	Carcinoma ductal <i>in situ</i> (5)
	Carcinoma ductal infiltrante (1)
MFQ: mastopatía fibroquística.	

tos prefijados. Las 48 correspondieron a mujeres: 25 (52%) se intervinieron por microcalcificaciones; 14 (29%) por masa no palpable, y nueve (19%) por microcalcificaciones y masa no palpable. La edad de las pacientes osciló entre los 35 y 72 años, siendo la media de 53 años. El 67% correspondían a la mama derecha y el mismo porcentaje al cuadrante superoexterno. Un 83% de las piezas se recibió sin orientar.

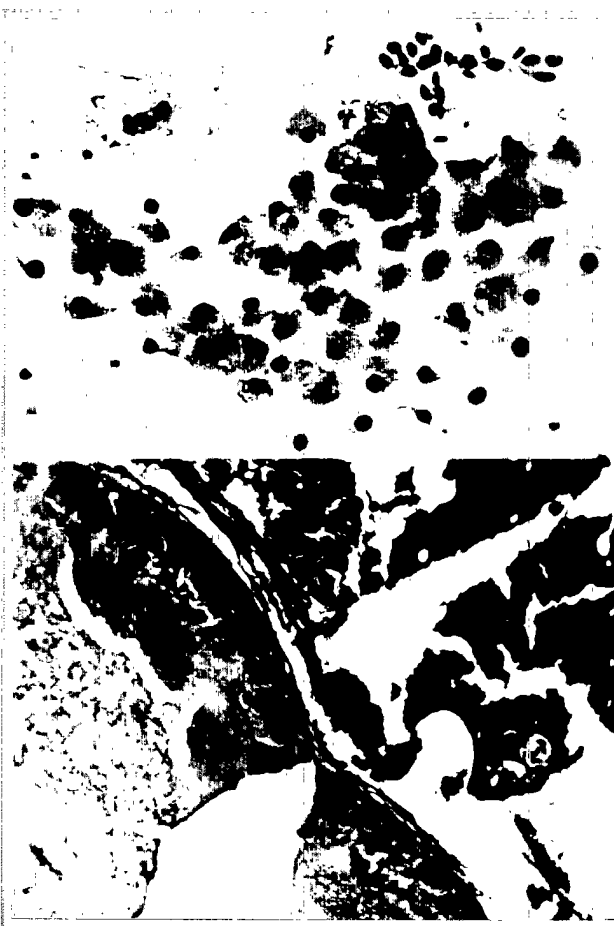
### Hallazgos macroscópicos

El tamaño de las piezas quirúrgicas osciló entre 20 y 110 mm, siendo la media de 59 mm. El aspecto externo era fibroadiposo en 23 muestras, adiposo en 15 y fibroso en 10.

Se realizó una media de tres extendidos por caso.

### Hallazgos microscópicos

En el examen citológico no se obtuvo celularidad epitelial en los extendidos de 7 casos, aunque sí tejido adiposo y/o



**Figura 1.** Correlación citohistológica de márgenes negativos: metaplasia apocrina (original,  $\times 400$ ).

fibroso. En el resto la celularidad epitelial fue escasa en el 50%, moderada en el 25% y abundante en el 10%.

Las 32 citologías diagnosticadas como benignas (67%) correspondieron histológicamente a 3 casos de tejido mamario normal y 27 lesiones benignas: 14 mastopatías fibroquísticas (MFQ) sin hiperplasia epitelial (Fig. 1), 6 MFQ con hiperplasia epitelial usual, 2 fibroadenomas, 4 ectasias ductales y una adenosis esclerosante. Los 2 casos restantes fueron falsos negativos, correspondiendo las lesiones contactantes a un carcinoma ductal infiltrante y a un carcinoma lobulillar *in situ*, ambos con una escasa cantidad de células epiteliales en el extendido citológico.

Especial interés tiene la correlación citohistológica en las nueve citologías sospechosas. Cinco de ellas se correspondieron con patología maligna: 3 carcinomas lobulillares *in situ*, un carcinoma ductal infiltrante y un carcinoma intraductal. Los otros 4 casos se relacionaron con MFQ, dos de ellas con hiperplasia epitelial usual (Fig. 2).

En cuanto a las restantes muestras citológicas, se confirmaron las siete con diagnóstico de malignidad (Fig. 3), dos de ellas tras realizar diversas seriaciones.

Aplicando las pruebas de validación de un test, la citología por raspado de bordes como prueba diagnóstica presenta, en este estudio, una sensibilidad del 86%, una especificidad del 88%, una eficiencia diagnóstica del 88%, un valor predictivo positivo del 75% y un valor predictivo negativo del 94%.

### DISCUSIÓN

El amplio espectro lesional que ofrecen las biopsias mamarias realizadas por lesiones localizadas mamográficamente sospechosas, junto con su elevado número, hace que supongan el sustrato idóneo para estudiar los márgenes quirúrgicos en el acto intraoperatorio por medio del raspado de la superficie. Éste es el motivo fundamental de que hayamos aprovechado este material, puesto que no cabe duda de que la aplicación fundamental de esta técnica es la cirugía conservadora del carcinoma infiltrante de mama.

La interpretación de los hallazgos citológicos se ha hecho especialmente dificultosa en algunos casos, debido posiblemente a:

- 1) Escasez de material valorable: Las lesiones son contactantes en muy pocos puntos, por lo que suelen suponer un escaso porcentaje de celularidad epitelial en el extendido.
- 2) Material artefactado, debido a la traumática acción del bisturí.
- 3) Alta incidencia de lesiones hiperplásicas/neoplásicas.



**Figura 2.** Correlación citohistológica de márgenes sospechosos: la citología muestra una placa ductal de límites mal definidos, con desorden arquitectural, solapamiento nuclear y anisonucleosis. La histología mostró hiperplasia epitelial de tipo usual en contacto con la tinta china (original,  $\times 1000$  y  $\times 400$ ).

Los criterios diagnósticos diferenciales de las lesiones proliferativas y neoplásicas de mama recogidos en la literatura se describen sobre muestras procedentes de punción aspiración con aguja fina (5). Con ella se incide directamente sobre la lesión con una técnica diferente, por lo que no son totalmente adscribibles a nuestro estudio.

Las citologías sospechosas incluyen aquellos extendidos que por cantidad o por calidad no cumplen todos los criterios de malignidad. Revisados *a posteriori*, no se han encontrado diferencias valorables entre los que luego resultaron ser benignos y los malignos. Se trata de extendidos con placas muy aisladas, con cierto desorden arquitectural y márgenes mal definidos, así como diferencias en el tamaño nuclear con solapamiento, sin diátesis tumoral, entremezclados en 4 casos con elementos citológicos claramente benignos. Además, la muestra estu-



**Figura 3.** Correlación citohistológica de márgenes positivos: la citología muestra una placa tridimensional, hiper cromática, con amoldamiento nuclear y diátesis celular en la periferia. La histología presentó un carcinoma intraductal de patrón cribiforme en contacto con la tinta china (original,  $\times 400$  y  $\times 200$ ).

diada (9 casos) no es suficiente para valorar la lesión que se asocia predominantemente con este diagnóstico citológico de sospecha. Por todo ello no nos es posible eliminar esta categoría, por lo que sería conveniente exponer nuestras dudas al cirujano y valorar cada situación en concreto.

Como prueba diagnóstica cabe destacar su alta sensibilidad, junto con su bajo coste, que en nuestro caso concreto permitió detectar dos biopsias con márgenes positivos, no reflejados en los cortes histológicos iniciales por tratarse de un solo punto de contacto.

Con la realización de esta prueba se ha evitado una segunda intervención quirúrgica para ampliación de márgenes en 12 de las 14 biopsias con márgenes positivos.

Por otra parte, este estudio puede servir como punto de partida de otros que incidan sobre los rasgos morfológicos

diferenciales entre lesiones hiperplásicas y neoplásicas, así como para usar otras técnicas más sofisticadas en la detección de células neoplásicas.

En relación a la citología por raspado de bordes como técnica intraoperatoria cabe destacar a modo de conclusión que:

- 1) Asociada al estudio histológico convencional, incrementa la detección del mayor número posible de casos con márgenes positivos (aumento de la sensibilidad).
- 2) Realizada durante el acto intraoperatorio puede evitar cirugías posteriores para ampliación de márgenes.
- 3) Tiene un bajo coste (citología convencional).
- 4) Es posible aplicarla a nuevos estudios (inmunohistoquímica, etc.).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher, B., Wolmark, N. *Conservative surgery: The American experience*. *Semin Oncol* 1986; 13: 425-433.
2. Nuti, M., Mottolese, M., Viora, M. *Use of monoclonal antibodies to human breast-tumor-associated antigens in fine-needle aspirate cytology*. *Int J Cancer* 1986; 37: 493-498.
3. Veronesi, U., Farante, G., Galimberti, V., Greco, M., Luini, A., Ronco, M., Colnaghi, M.I. *Evaluation of resection margins after breast conservative surgery with monoclonal antibodies*. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17: 338-341.
4. Ménard, S., Rilke, F., Della Torre, G., Mariani-Constantini, R., Regazzoni, M., Tagliabue, E., Alasio, L. *Sensitivity enhancement of the cytologic detection of cancer cells in effusions by monoclonal antibodies*. *Am J Clin Pathol* 1985; 85: 571-576.
5. Abendroth, C.S., Wang, H.H., Ducatman, B.S. *Comparative features of carcinoma in situ and atypical ductal hyperplasia of the breast on fine-needle aspiration biopsy specimens*. *Am J Clin Pathol* 1991; 96: 654-659.