

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

“EL USO DE LA IMPRONTA Y BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON
AGUJA FINA EN EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE
MALIGNIDAD”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. REBECA RIVERA GÓMEZ

HERMOSILLO, SONORA

SEPTIEMBRE 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

EL USO DE LA IMPRONTA Y BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA
EN EL DIAGNÓSTICO OPORTUNO DE MALIGNIDAD

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. REBECA RIVERA GÓMEZ

Dr. Gilberto Covarrubias Espinoza
Profesor Titular del Curso y ASESOR

Dr. Filiberto Pérez Duarte
Director General del Hospital
Infantil del estado de Sonora

Dr. Ricardo Franco Hernández
Jefe de la división de Enseñanza,
Capacitación e Investigación

Dr. Homero Rendón García
Medico Adscrito al Servicio de
Oncología Pediátrica y ASESOR

AGRADECIMIENTOS

A Jesucristo

Gracias por el privilegio de ser tu hija, gracias por el cumplimiento de tus promesas en mi vida. Que no se aparte nunca de mi corazón el deseo de servirte.

A Abraham

Gracias esposo por tu apoyo, tu lealtad, por amarme; eres el regalo mas precioso que Dios me ha dado. Deseo que continuemos juntos compartiendo nuestros logros por siempre, te amo!

A mis padres

Gracias por la niñez y adolescencia tan feliz que viví, gracias por enseñarme a amar a Dios y apoyarme en todas las decisiones que he tomado, esto es solo un poco de lo mucho que me dieron.

Dr. Covarrubias y Dr. Rendón

Mis maestros, los mejores!.....Gracias porque además de sus conocimientos científicos, me han enseñado el lado humano de esta profesión, son ejemplo de rectitud, dedicación, superación y pasión por la oncología. Es un orgullo haberme formado con ustedes.

TABLA DE CONTENIDO

Resumen	3
Introducción	5
Planteamiento del problema	7
Antecedentes históricos	9
Marco teórico	11
Objetivos	26
Hipótesis	27
Justificación	27
Grupos de estudio	28
Criterios de inclusión	28
Criterios de exclusión	28
Material y métodos	29
Diseño metodológico	29
Resultados	30
Discusión	34
Conclusiones	37
Anexos	38
Bibliografía	40

RESUMEN

Introducción: Los métodos de impronta y BAAF son procedimientos diagnósticos que datan desde mediados del siglo pasado. Ha sido hasta los últimos 10-15 años que el BAAF se empieza a utilizar en la población pediátrica, y la impronta, a pesar de existir numerosos estudios de su uso en adultos, no se ha reportado su uso en niños. La impronta y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) son métodos de técnica simple, rápida, mínimo costo, con reportes de sensibilidad y especificidad altos; que permite dar un diagnóstico de malignidad de manera más oportuna y así iniciar con un tratamiento específico de manera temprana.

Material y métodos: estudio retrospectivo y transversal. Se incluyeron todos los pacientes del HIES a los cuales se les haya realizado impronta o BAAF por parte del servicio de oncología pediátrica, en un periodo de tiempo de 20 años, junio de 1987 a mayo del 2007. Se analizaron las laminillas, vaciando hallazgos morfológicos en hoja de recolección de datos y según resultados se agruparon en positivos a malignidad y positivos a benignidad. Posteriormente se corroboraron resultados con reporte histopatológico institucional y se obtuvieron valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

Resultados: se realizaron un total de 143 procedimientos de los cuales se eliminaron 22 por no contar con las laminillas para su análisis, con un total de 121 eventos objeto de estudio. De los 121 casos, 88 (72.7%) fueron improntas y 33 (27.3%) fueron BAAF. Se reportó para impronta una sensibilidad de 92.1%, especificidad 91.6%, VPP 98.5% y VPN 64.7%; para la BAAF una sensibilidad de 95.2%, especificidad 100%, VPP 100% y VPN 92.3%. La sensibilidad para linfoma de Hodgkin fue de 87.5%, tumor de Wilms 83.3%, sarcomas 78.5% y tumores hepáticos 75%.

Conclusiones: Los métodos de impronta y BAAF son procedimientos con alta sensibilidad, especificidad y VPP para el diagnóstico de malignidad. El valor predictivo negativo es menor en la técnica de impronta. Los sarcomas, linfoma de Hodgkin, tumor de Wilms y tumores hepáticos son los diagnósticos con menor sensibilidad. Las principales ventajas de ambos procedimientos son rapidez, bajo costo, sencillez del procedimiento y alta certeza en el diagnóstico de malignidad. La principal desventaja es la toma o barrido inapropiado de la muestra y la dificultad de realizar estos procedimientos en órganos profundos por la falta de estudios de gabinete de apoyo en el servicio de oncología pediátrica.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer infantil representa el 5% de todas las neoplasias malignas de los mexicanos. Aun cuando la población de mas de 18 años tiene una incidencia significativa mayor, la OMS señala que a nivel mundial en todas las edades se informan alrededor de 10 millones de casos nuevos por año. Este grupo de padecimientos es ligeramente mas numeroso en los países desarrollados que en los que están en vías de desarrollo. En los últimos 10 años, se ha incrementado el cáncer infantil a tal punto que actualmente origina una alta tasa de mortalidad de México.

El comportamiento biológico del cáncer en la infancia acontece en un panorama de presentación clínica múltiple; la edad de presentación, el género, el tiempo de evolución, las manifestaciones clínicas de cada tumor, el sitio anatómico afectado, sitios de metástasis y complicaciones secundarias; son algunos parámetros que deben considerarse en el abordaje clínico de una neoplasia en la infancia (1).

Los progresos obtenidos a lo largo de los 5 últimos decenios en el tratamiento y curación de las enfermedades malignas del niño y adolescente, constituyen quizá el capítulo mas satisfactorio de la oncología. Aún cuando el cáncer continúa siendo una de las principales causas de muerte entre la edad de 5-14 años, la mortalidad ha disminuido mas del 50% desde 1950, y el porcentaje de pacientes en edad pediátrica curados mediante la aplicación de los tratamientos actuales, es superior al 75%. El mejor conocimiento de los distintos aspectos epidemiológicos, etiológicos y biológicos de las enfermedades malignas, el avance en las técnicas de diagnóstico y la adecuada integración multidisciplinar de las diferentes modalidades terapéuticas han favorecido para que el cáncer infantil alcance en la actualidad sobrevividas prolongadas (2).

En la evolución del diagnóstico histopatológico en los años 50-60's de las neoplasias y el interés por mejorar los diagnósticos y tratamientos llevaron acabo la organización de grupos cooperativos en diferentes neoplasias destacando como pioneros el primer estudio de tumor de wilms (NWTS) que además de organizar protocolos de tratamientos realizaron consensos de patología para mejorar los resultados ya que históricamente los niños con este

cáncer morían por el desconocimiento de múltiples factores incluyendo las estirpes histológicas con anaplasia de mal pronóstico, logrando evolucionar y mejorar cada una de las clasificaciones histopatológicas en los diferentes tumores de la infancia. Por primera vez, el análisis patológico fue relacionado de manera directa con el pronóstico dentro de un tipo de tumor (3).

Dentro de los métodos diagnóstico del niño con cáncer, el patológico y molecular representan entidades indispensables para el inicio de un tratamiento definitivo. En los últimos 50 años se ha producido un continuo aumento de las técnicas de diagnóstico anatomopatológico. La microscopía electrónica y la inmunohistoquímica, ya sólidamente implantadas en los laboratorios de patología, y biología molecular (oncogenes, hibridación, estudio del DNA de la células tumorales) abren nuevas perspectivas para el diagnóstico de las patologías oncológicas pediátricas. .(2)

Los métodos de impronta y BAAF, a pesar de ser métodos simples, rápidos y que aportan excelentes detalles celulares, su uso actualmente en la oncología pediátrica, hablando específicamente de la impronta, es escaso, mas aun si hablamos de que la interpretación sea llevada a cabo por el oncólogo clínico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Sabemos que dentro de la oncología pediátrica el diagnóstico histopatológico de los tumores sólidos, es de vital importancia para el inicio de un tratamiento definitivo. Sin embargo, en ocasiones el diagnóstico histopatológico es complicado por lo que se ha recomendado realizar estudios de inmunohistoquímica; en algunos estudios se recomienda como parte del proceso de diagnóstico el aporte del BAAF o impronta como apoyo diagnóstico. Otros problemas que en ocasiones retrasan el diagnóstico son la falta de un tiempo quirúrgico, la realización de una biopsia o resección tumoral, el envío al servicio de patología, el proceso de tinción de la muestra, hasta el diagnóstico histopatológico definitivo, que en ocasiones prolonga el diagnóstico entre 5 hasta 7 días. Durante este tiempo las células tumorales continúan su replicación celular, exponencialmente incrementa la carga tumoral, desfavoreciendo a un estadio más avanzado, con posibles mayores efectos secundarios al tratamiento y por consecuencia menores posibilidades de supervivencia.

La impronta y la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) son métodos de técnica simple, rápido, mínimo costo, que permite dar un diagnóstico de malignidad de manera más oportuna y así iniciar con un tratamiento específico.

Las principales ventajas de estos métodos son las siguientes: la muestra pueden ser pequeños fragmentos de tejido que proveen suficiente número de células para una adecuada interpretación; los métodos son de invasión mínima, por lo que las posibilidades de complicaciones secundarias a los procedimientos son prácticamente nulas; la BAAF se puede realizar no necesariamente en lesiones superficiales, ya que con la guía de estudios de gabinete (ej.: ultrasonido o tomografía computada) pueden obtenerse muestras de lesiones profundas; en ambos métodos la visualización al microscopio de luz aporta detalles celulares suficientes para diagnóstico; y por último son procedimientos rápidos que requieren pocos recursos tanto humanos como materiales lo que traduce un costo bajo.

Respecto a las desventajas la presencia de resultados falsos negativos llevan a la necesidad de realizar métodos convencionales de fragmentos

congelados. Generalmente los reportes falsos negativos son básicamente debido a dos situaciones: *errores interpretativos*, esto es común en tumores bien diferenciados donde los cambios morfológicos en las células neoplásicas a menudo son muy sutiles; *muestras con celularidad insuficiente*, sucede frecuentemente en carcinomas y tumores de tejidos blandos donde existe un estroma fibroso denso que no permite el paso adecuado de células neoplásicas hacia la laminilla, lo que evita que el intérprete emita un diagnóstico correcto (4).

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

IMPRONTA Y BIOPSIA CON ASPIRADO AGUJA FINA.

La impronta es una técnica de análisis que se realiza en especímenes frescos teñido para visualización en el microscopio. Existen reportes de esta técnica desde 1927 realizados por Dudgeon y Patrick (1927) así como de Bamforth y Osborn (1958), sin embargo no fue hasta 20 años después el reconocimiento de esta técnica en la literatura inglesa (Picaren y Burke, 1963; Tribe, 1965; Godwin, 1968; Silverberg, 1975; Suen et al., 1976; Godwin, 1976). En el año de 1978 se publicó uno de los primeros artículos con una muestra grande de casos (1,258) donde se concluyó que solo el 6% de estos no pudieron ser diagnosticados por este procedimiento.(4,19)

El BAFF es un procedimiento para toma de material en fresco mediante una aguja fina teñido para visualizarse al microscopio. Este procedimiento tampoco es reciente, ya que desde mediados del siglo XIX, James Payer lo utilizaba con éxito en el diagnóstico de tumores mamarios. A principios del siglo pasado los cirujanos ingleses Greig y Gray identificaron tripanosomas vivos en aspirados de ganglios linfáticos. Hirschfield en 1912 realizaba el diagnóstico de linfomas en aspirados de ganglios linfáticos, Gurthrie en 1921 efectuaba el mismo procedimiento para el diagnóstico de linfomas en el hospital Johns Hopkins. El famoso oncólogo James Swing del hospital memorial de New York en 1930 postulaba que las biopsias quirúrgicas convencionales favorecían la diseminación de cáncer, Hayes Martin cirujano de cabeza y cuello del mismo hospital no daba tratamiento a sus pacientes sin un diagnóstico morfológico establecido, una solución intermedia aprobaba por ambos fue la realización de biopsias con aguja con lo que se inicio este procedimiento en ese hospital (5).

En los años de la segunda guerra mundial se inició la escuela europea de BAAF, no fueron patólogos los promotores del método sino dos clínicos, el hematólogo Holandés Paul López-Cardozo y el internista Sueco Nils Soderstrom. En años posteriores los Suecos, Franzen y Zajicek a la cabeza dieron un enorme impulso a este método, publicaron numerosos artículos y varios libros en los que demostraron las ventajas de la BAAF, rapidez, bajo costo, mínimo traumatismo a los pacientes y alta confiabilidad. A estos autores es a quienes debe dárseles el mérito de la difusión del método.(5)

En los años 60's, en los Estados Unidos el interés se enfocó a las biopsias para aspiración de lesiones pulmonares y pasado los 70's este procedimiento se empezó a utilizar en lesiones de glándula mamaria(7,10). A partir de la década de los 80's el método se generalizó en ese país y en los últimos años se ha publicado una vasta información contenida en libros y en artículos.

La mayoría de los reportes actualmente limitan el uso de la impronta en adultos y la BAFF en niños, específicamente en múltiples neoplasias, las mas utilizadas mama, linfomas, legrados óseos, tumores renales, sarcomas tumores nasofaríngeos, lesiones tiroideas, ganglios centinela, entre otros.(6,8,9,10, 16,17)

MARCO TEÓRICO

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

Leucemias

La clasificación morfológica de la leucemia aguda linfoblástica aceptada actualmente es la clasificación según el grupo cooperativo Franco-Americo-Británico (FAB), la cual según las características del blasto (tamaño, rango

núcleo:citoplasma, núcleo, número y prominencia de los nucleolos, intensidad del citoplasma, vacuolas citoplasmáticas, cromatina nuclear) lo divide en los siguientes 3 tipos:

	L1	L2	L3
Tamaño células	Células pequeñas	Grandes, heterogéneas	Grandes, homogéneas
Cromatina nuclear	Homogénea	Variable; en la mayoría heterogenia	Punteado fino y homogénea
Núcleo	No visible o pequeño e inconspicuo; mas vesicular	Irregular, hendido o con indentaciones	Regular , de oval a redondo
Nucleolo	Regular; ocasionalmente hendido o con indentaciones	Uno o mas presentes, a menudo grandes	Prominente; uno o mas
Cantidad de citoplasma	escaso	Variable; a menudo moderadamente abundante	Moderadamente abundante
Basofilia de citoplasma	Leve a moderada; raramente intensa	Variable; intensa en algunos	Muy intensa
Vacuolas citoplasmáticas	Variable	Variable	Prominente

Linfoma de Hodgkin

El LH se caracteriza por una minoría de células malignas, estas conforman aproximadamente del 0.1-10% del total de la población celular del tumor. La mayoría del tumor esta compuesto por un infiltrado de células inflamatorias (histiocitos, células plasmáticas, linfocitos, eosinófilos y neutrófilos) y fibrosis, como resultado de la liberación de citoquinas. En sus formas mas típicas, el LH debe de ser diferenciado de algunos subtipos de LNH con características morfológicas similares (linfoma células grandes B y anaplásico) así como de hiperplasias linfoideas benignas con composición similar (mononucleosis infecciosa, transformación progresiva de centros germinales). Además, algunas variantes menos comunes de LH (depleción linfocitaria y variantes sincitiales) pueden confundirse morfológicamente con malignidad no hematológica, tales como sarcomas. Con las nuevas técnicas de inmunohistoquímica, estas últimas entidades son usualmente fáciles de excluir. Sin embargo el diagnóstico diferencial con algunos LNH de linaje células B, todavía representan un reto especialmente en tumores que muestran características de LH y linfomas de células B grandes difuso (también llamados linfomas de zona gris) (3).

Las células neoplásicas del LH son las células de Reed Sternberg y sus variantes, incluyendo variantes mononucleares (célula de Hodgkin) y variantes multinucleadas. La célula de RS (cRS) clásica es grande (15 - 45 μ de diámetro), con citoplasma abundante y ligeramente basófilo y 2 núcleos o 2 lóbulos nucleares. Estas células tienen una membrana nuclear gruesa, cromatina pálida y 2 nucleolos grandes y eosinófilos (uno en cada lóbulo nuclear). Los nucleolos son característicamente grandes (macronucleolo), a menudo del mismo tamaño que los linfocitos circundantes. Existen variantes adicionales de las cRS que se presentan en el subtipo de esclerosis nodular, como la célula lacunar y la célula momificada. La célula lacunar es una variante de cRS que aparentara situarse dentro de un espacio (laguna) debido a la retracción de la membrana inducido por la fijación. La célula momificada tiene un citoplasma condensado y un núcleo picnótico oscuro. En algunos pacientes, las células de Hodgkin pueden ser muy pleomórficas y se pueden confundir con sarcomas de alto grado y linfoma de células grandes difuso de características anáplasicas. Las células neoplásicas del subtipo predominio linfocitario son las células L y H que son células típicamente mononucleares con núcleos lobulados y marcadamente convolutos (células en palomitas de maíz), membrana nuclear delgada, cromatina pálida y de escasos nucleolos pequeños y basofílicos (3).

La clasificación histológica actual de la OMS del LH se basa en esquema de Lukes y Butler modificado por Rye. En esta clasificación se reconocen 2 subtipos mayores de LH, el linfoma de Hodgkin clásico (LHc) y el linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico (LHNPL), basándose en sus características clínicas y biológicas (3).

El LHc contiene cRS con su morfología clásicas e inmunofenotipo. Incluye 4 subtipos histológicos basados en la arquitectura del tejido, presencia de fibrosis, y las características del infiltrado de células inflamatorias. Estos subtipos son esclerosis nodular (EN), celularidad mixta (CM), rica en linfocitos (RL) y depleción linfocitaria (DL) (3).

La EN posee unas características morfológicas y clínicas que las diferencian de las otras 3 categorías. Histológicamente manifiesta dos hechos peculiares: la presencia de células lacunares y el engrosamiento de la cápsula ganglionar con proliferación de bandas de colágeno, que dividen al tejido

linfoide en nódulos. La EN es la categoría de LH mas frecuente en la infancia y adolescencia, afectando en un 40 y 70 % respectivamente y se desarrolla preferentemente en ganglios cervicales bajos, supraclaviculares y mediastínicos (3).

La CM ocupa una posición intermedia entre las diferentes categorías atendiendo a la proporción de células malignas. Se caracteriza por la presencia de abundantes cRS y un infiltrado de células inflamatorias compuesto por linfocitos, células plasmáticas, eosinófilos e histiocitos. Puede existir una fibrosis intersticial fina y en ocasiones puede presentarse necrosis focal pero usualmente no muy marcada. Este subtipo se observa en aproximadamente el 30% de los pacientes, es mas común en niños de 10 años o menores y frecuentemente se presenta en enfermedad avanzada con involucro extranodal (3).

La depleción linfocitaria es rara en niños, pero se presenta comúnmente en pacientes infectados con virus del VIH. Este subtipo se caracteriza por numerosas células malignas, grandes, bizarras; cRS y solo algunos linfocitos. Las características clínicas incluyen enfermedad diseminada con invasión de hueso y medula ósea (3).

La variante de RL del LHc se caracteriza por cRS clásicas con un trasfondo celular que consiste principalmente de linfocitos pequeños B. Se observa una destrucción parcial del tejido linfoide, con conservación de algunos folículos maduros, junto con un número variable de histiocitos reactivos. Este subtipo abarca aproximadamente el 5% del LH y clínicamente puede confundirse con EN. La edad media de presentación es mas alta que esta última (32años) y hay ligeramente una mayor incidencia de masa mediastinal y estadio III de presentación (3).

En el LHNPL, el tumor debe tener al menos parcialmente una arquitectura nodular. Los nódulos neoplásicos contienen células L y H clásicas y solo raras veces cRS clásicas, junto con muchos linfocitos B pequeños y benignos, histiocitos e hisitocitos epitelioides. La presencia de nodularidad es esencial en el diagnóstico diferencial de linfoma de células B o T, el cual tiene una patrón de crecimiento exclusivamente difuso. Afecta del 10-15% de los pacientes y es mas común en los hombres y pacientes jóvenes, y usualmente se presenta como enfermedad localizada (3).

Linfoma no Hodgkin

Los LNH son una serie de enfermedades con una característica histopatológica difusa que correlaciona tradicionalmente el cuadro clínico con la variedad histopatológica, de tal manera que es necesario conocer las variedades presentes en pediatría, aun cuando la clasificación mas reciente presenta una gran variedad, se analizarán únicamente las variedades mas frecuentes en la población infantil (1).

Linfoma de Burkitt.

Este es un linfoma difuso y no tiene patrón nodular, incluso en ocasiones puede presentar histopatológicamente un daño selectivo de los folículos germinales, especialmente en aquellos ganglios que drenan directamente al sitio tumoral. Las células del linfoma de Burkitt (LB) tienen una alta relación núcleo-citoplasma, aun cuando esta no es tan alta como en el linfoma linfoblástico. Estas células tienen tamaño uniforme, lo cual se torna mas evidente en preparaciones citológicas. El grado de pleomorfismo celular es importante para hacer la diferenciación entre las células del linfoma de Burkitt y las del linfoma parecido al Burkitt. En esta última variedad de linfoma existe una gran diversidad de tamaños y formas. El núcleo es redondo u oval, tiene una cromatina nuclear con apariencia típica fenestrada, así como 2 a 5 nucleolos fácilmente identificables. Con todo y la escasez del citoplasma, es muy basófilo, tiñéndose intensamente con metilpironina verde, debido al alto contenido de ácido ribonucleico (ARN); posee vacuolas de contenido lípido en el citoplasma, las cuales se tiñen con aceite rojo. Los macrófagos están frecuentemente interespaciados entre las células tumorales. Estos contienen dendritas nucleares, que probablemente representan células tumorales digeridas, las cuales han sufrido apoptosis, dando la característica clásica de "cielo estrellado". Esta apariencia no es patognomónica de linfoma de Burkitt; se observa en cualquier tumor de proliferación rápida, incluso se puede ver en otras variedades de linfoma (1).

Linfoma difuso de células grandes B

Este linfoma se caracteriza por tener células con un núcleo mas grande que el de los macrófagos, los cuales se encuentran comúnmente entre las células tumorales y tienen tal vez el doble del tamaño que el núcleo de un

linfocito. Los linfomas difusos de células grandes B (LDCGB) se caracterizan en términos generales por un citoplasma basófilo, pero con basofilia mas variada que la del LB. El núcleo es vesicular, con nucleolos prominentes. El grado de apariencia de estas células tumorales es variable y la mayor parte de los tumores involucra una mezcla de células que mas o menos asemejan a los centroblastos de los centros germinales o inmunoblastos. Por lo general predomina una variación de estas células; es un hallazgo sólido de expresión génica, la cual sugiere que probablemente existan dos tipos de LDCGB. Por un lado, aquellos con un fenotipo de células grandes germinales foliculares (centroblastos) y, por otro, aquel que asemeja linfocitos transformados (inmunoblastos). Ocasionalmente se pueden observar células multilobuladas. Este hallazgo sugiere que los linfomas están biológicamente relacionados con el LB y que, sin embargo, caen morfológicamente en la categoría de LDCGB (1).

Linfoma linfoblástico

Se trata de una variedad de linfoma indistinguible histológica y citológicamente de los linfoblastos presentes en la leucemia aguda linfoblástica (LLA). Estas células por lo general tienen apariencia microscópica muy uniforme y una alta relación núcleo-citoplasma. Dicha relación es todavía mayor que la observada en las células del LB, aun cuando existe una variación en la cantidad de citoplasma de un tumor al otro. Las células mencionadas son similares a las observadas en la citomorfología de los linfoblastos L1 y L2 de la LLA. Un porcentaje variable de las células puede contener formas irregulares o núcleos con un patrón linear como resultado de las convoluciones del núcleo, las cuales algunas veces parecen pisadas de cuervo. Estas convoluciones del núcleo no están presentes necesariamente en todas las células, también puede observarse en los linfoblastos T de la LLA. La cromatina nuclear esta finamente presente y, en ocasiones, se refiere a una apariencia "polvosa", aun cuando haya múltiples nucleolos. En ocasiones es difícil identificarlo por la característica de la cromatina. La mayor parte de los LL se originan en precursores celulares T (85%) y ocasionalmente la célula identificada puede corresponder a una célula pre-B (15%) (1).

Linfoma de células grandes anaplásico

El dato mas importante de este tipo de linfomas es la presencia de células anaplásicas que se caracterizan como grandes células pleomórficas que contienen un núcleo en forma de herradura o núcleos múltiples, los cuales están prominentes, así como con múltiples nucleolos. Algunas de estas células pueden semejar las Reed Sternberg; tienden a ser cohesivas y preferentemente incluyen porciones de los senos de ganglios linfáticos. Además se agregan células normales a este patrón, particularmente granulocitos y macrófagos, que cuando son prominentes tienen a subcategorizarse como de variante linfohistiocítica. En esta última variante los histiocitos pueden ser mas abundantes que las células linfomatosas, las cuales se agrupan alrededor de los vasos sanguíneos. Existe un limite muy estrecho de diferencia histológica entre el LH y su variedad rica en linfocitos (conocida hace muchos años como sarcoma de Hodgkin) y el linfoma de células grandes anaplásico, cuya diferenciación en ocasiones resulta difícil.(1)

Tumores del SNC

Su importancia estriba en su incidencia. La sociedad americana del cáncer estima que cada año se diagnostican mas de 1100 tumores cerebrales en niños. Los tumores que mayormente se presentan en la oncología pediátrica son principalmente astrocitoma y meduloblastoma.

El **meduloblastoma** se localiza exclusivamente en el cerebelo. Esta compuesto por células con núcleo intensamente basófilo de tamaño y forma variable, escaso citoplasma y a menudo con abundantes mitosis. Pueden estar presentes las rosetas de Homer Wright y las pseudorrosetas. Puede existir cierto grado de diferenciación neuronal, lo que sugiere que la célula primitiva de origen posee la capacidad bipotencial de diferenciación. Constituye el tumor del SNC que con mas frecuencia produce metástasis extracraneales (2,3).

El **astrocitoma** es un tumor derivado de los astrocitos maduros y constituye el tumor primario del SNC mas común. Puede darse en distintos lugares del SNC; los mas frecuentes en los niños son los cerebelosos. Microscópicamente, se presenta como una masa sólida y a veces quística, gris, de bordes bien definidos. Microscópicamente está formado por astrocitos fibrilares que rodean formaciones microquísticas que contienen material amorfo eosinófilo. La clasificación de la OMS los divide en lesiones de bajo y alto

grado. Las lesiones de bajo grado son de escasa celularidad y contienen solo algunos o ningún criterio histológico de malignidad; los tumores grado I corresponden al astrocitoma pilocítico típico y el grado II al astrocitoma fibrilar. Las lesiones de alto grado generalmente se caracterizan por la presencia de características histológicas de malignidad que incluyen hiper celularidad, atipia nuclear y citológica, mitosis, necrosis, proliferación endotelial y otros cambios anaplásicos. El astrocitoma grado III corresponde al anaplásico, y el grado IV al glioblastoma multiforme.(3)

Retinoblastoma

Los retinoblastomas son los tumores oculares mas frecuentes en la infancia. El 60% de ellos son esporádicos; los restantes son familiares y parecen estar asociados a la delección del cromosoma 13 (13q14). El 90% de los retinoblastomas bilaterales son de tipo hereditario. Se originan en la retina sensorial y ocupan la retina y la cavidad vitrea. Macroscópicamente son de color blanco grisáceo con apariencia de “gis” y de consistencia blanda y friable. Microscópicamente están formado por masas de células pequeñas, redondas, con núcleo hipercromático y escaso citoplasma. Las células viables alrededor de los vasos sanguíneos en un rango de 90-110 micras forman un collarate (pseudorrosetas). Algunos retinoblastomas muestran grandes áreas de tumor indiferenciado o pobremente diferenciado; otros muestran cierto grado de diferenciación con formación de rosetas. Las rosetas de Flexner-Wintersteiner son altamente características de retinoblastoma, aunque también se pueden presentar en pinealoblastomas y meduloepiteliomas. Las rosetas de flexner-Wintersteiner están alineadas por células cuboides altas circunscritas a una luz apical. El retinoblastoma invade el nervio óptico y da metástasis intra y extracraneales.(3)

Tumores óseos

La mayor parte de los sarcomas primarios en niños son osteosarcoma y sarcomas de Ewing.

El **osteosarcoma** (OS) se localiza en la metáfisis de los huesos largos, y en general se caracteriza por la presencia de osteoide tumoral y por la proliferación sarcomatosa de osteoblastos tumorales. Se han descrito

diferentes subtipos en función de la localización (paraosteal, periosteal) y de la histología (fibroblástico, condroblástico, osteoblástico, telangiectásico) (2).

El grupo mas grande de osteosarcomas es el convencional, sus variantes se observan principalmente en niños y adolescentes. En el OS convencional el tejido conectivo del estroma variablemente aparece como una mezcla de células en huso, grandes, atípicas que por citología son altamente malignas, con núcleo grande e irregular y figuras mitóticas anormales. El estroma puede ser anaplasico. Dahlin describió tres categorías en el OS convencional, basándose en la diferenciación de las células tumorales. Aproximadamente 50% de los casos de OS se caracterizan por una producción abundante de osteoide y se clasifican como OS osteoblástico. Cerca de un 25% de los casos, la diferenciación predomina en cartílago (OS condroblástico), y estos tumores son difíciles de distinguir de un condrosarcoma puro cuando la producción de osteoide es mínima. Los casos restantes muestran estroma de células en huso, con un patrón en espiga que recuerda al fibrosarcoma y mínimas cantidades de osteoide (OS fibroblástico) (2,3).

El **sarcoma de Ewing** se localiza preferentemente en la diáfisis de los huesos largos. Histológicamente está formado por células pequeñas, redondas con rango núcleo citoplasma alto. Las células tienen un citoplasma escaso, vagamente eosinofílico; bordes citoplasmáticos indistintos; núcleo redondo con cromatina fina y granular debidamente distribuida y nucleolos incospicuos. Puede presentar también focos de necrosis o hemorragia. Su histogénesis es dudosa y representa a un tumor neuroectodérmico primitivo de hueso. (2,3)

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma (RMS) es el tumor de tejidos blandos mas común en niños. Su clasificación histológica es en 3 subtipos básicos: embrionario, alveolar y pleomórfico.

Embrionario: este tiene un patrón rico en estroma, menos denso, con células en huso y sin datos de patrón alveolar. Las variantes de este RMS incluyen los tipos botroide y células en huso (leiomiomatoso). Estas variantes se han relacionado con la modalidad convencional y tienen una característica clínica y

patológica. El RMS botroide tiende a surgir casi exclusivamente en la vagina y la vejiga en lactantes y preescolares, o en la nasofaringe en niños mayores. Microscópicamente, se observa una masa polipoide creciendo bajo una superficie epitelial. La variante de células en huso tiende a distribuirse de modo desproporcionado en la región paratesticular, pero también se ha visto en cabeza, cuello, órbita y extremidades. Estas células son alargadas y tienden a distribuirse junto con abundante colágena entre las células tumorales. Este patrón se ha vinculado siempre con enfermedad limitada, es menos agresivo como el clásico embrionario de muy buen pronóstico. Aproximadamente 2 terceras partes de los casos nuevos de RMS pertenecen al subtipo embrionario.

Alveolar: de manera clásica, este se compone de células pequeñas, redondas, densamente empaquetadas. Alineadas en tabiques que dan una apariencia histológica de alveolo pulmonar. La variante conocida como RMS alveolar sólido se presenta en tumores que carecen de una característica estructural, pero que tienen células pequeñas y redondas densamente empaquetadas. Dentro de los aspectos clínicos de esta variante alveolar sólida, se identifica al subtipo alveolar convencional. La diferencia radica en que el subtipo alveolar puede confundirse fácilmente con histología embrionaria. Hoy en día, entre 20-30% de los casos nuevos diagnosticados como RMS corresponden al subtipo alveolar (1).

Pleomórfico: casi nunca se diagnostica; se caracteriza por la presencia de células anaplásicas en grandes conglomerados o en capas difusas. Este subtipo tiene un pronóstico malo, y cuando se presenta en niños generalmente se ubica en las extremidades.(1)

Tumores hepáticos

Desde el punto de vista histológico los tumores hepáticos se dividen en dos tipos principales: el hepatoblastoma y el hepatocarcinoma.

El **hepatoblastoma** es tumor maligno habitualmente unifocal, de aspecto lobulado, protuyente, de color canela con áreas puntiformes de necrosis y rodeado por una pseudocápsula. Se reconocen 2 patrones histológicos: el epitelial y el mixto (tejido epitelial y tejido mesenquimal). El hepatoblastoma *epitelial* esta formado por dos tipos celulares: las células

fetales y las embrionarias. Las fetales son células poliédricas, mas pequeñas que las células del parénquima hepático normal, de bordes bien definidos y citoplasma acidófilo. Las mitosis son infrecuentes. Las células se disponen en cordones que a menudo contienen canículos biliares. Con frecuencia se identifica hematopoyesis extramedular en áreas sinusoidales. El tipo celular embrionario, menos frecuente, tiende a distribuirse formando estructuras acinares, tubulares o en pseudorrosetas. Son células alargadas, pequeñas e hiperromáticas. Contienen un núcleo oval o redondo, hiperromático con un nucleolo, aquí las mitosis son mas abundantes y no hay zonas de hematopoyesis extramedular. El hepatoblastoma *mixto*, además de los tipos celulares descritos posee elementos mesenquimales las áreas mesenquimales están formadas por células fusiformes, que recuerdan a fibroblastos jóvenes, que se entrecruzan con las porciones epiteliales del tumor. La mayor parte de hepatoblastomas mixtos presentan áreas con formación de osteoide tumoral (2).

El **hepatocarcinoma** en los niños tiene 2 presentaciones: microtrabecular y fibromelar. El *microtrabecular* es un tumor de alta malignidad, generalmente multicéntrico en el momento del diagnóstico, y carente de pseudocápsula. Esta formado por células mayores que los hepatocitos normales, siendo frecuentes además las multinucleadas y gigantes. El citoplasma es granular y acidófilo, y puede contener grasa. El núcleo, de tamaño variable, presenta un nucleolo prominente eosinófilo, las mitosis son muy numerosas. El carcinoma fibromelar esta fromado por hepatocitos malignos de tamaño variable, con citoplasma esoinófilo granular, que se distribuyen separados en finas columnas de dos a seis células por un estroma fibroso. El estroma esta compuesto por múltiples bandas hialinizadas, finas, dispuestas en capas, sugiriendo una estructura laminar.(2)

Tumor de Wilms

Desde el punto de vista macroscópico, el tumor de Wilms suele presentarse como una gran masa solitaria bien circunscrita, aunque en el 10% de los casos son o bilaterales o multicéntricos en el momento del diagnóstico. el tumor es blando al corte, homogéneo y de color marrón grisáceo con focos ocasionales de hemorragia, formación quística y necrosis (2,3).

Desde el punto de vista microscópico, se caracteriza por intentos reconocibles de recapitular las diferentes etapas de la nefrogénesis. La inmensa mayoría de las lesiones presenta la combinación trifásica clásica de células del blastema, del estroma y epiteliales, si bien el porcentaje de cada componente es variable. La diferenciación epitelial suele ser en forma de túbulos o glomérulos abortivos. Las células del estroma suelen tener una naturaleza fibrocítica o mixoide, aunque no es infrecuente la diferenciación a músculo esquelético. En raras ocasiones se identifican otros elementos heterólogos, como un epitelio escamoso o mucinoso, músculo liso, tejido adiposo, cartílago y tejidos osteoide y neurógeno. Cerca del 5% de los tumores contienen focos de anaplasia (células con núcleos grandes, hipercromáticos, pleomórficos y con mitosis anormales), la única característica histológica que se correlaciona con el pronóstico.(3)

Neuroblastoma

El Neuroblastoma es una de las neoplasias de “células pequeñas redondas y azules”; que también incluye al sarcoma de Ewing, LNH, TNEP, sarcomas de partes blandas (incluyendo rhabdomyosarcoma). El neuroblastoma típico está compuesto de células pequeñas, uniformes en tamaño, núcleo denso e hipercromático y escaso citoplasma. La presencia de procesos neuríticos, o neuropil, es una característica del neuroblastoma más primitivo. La pseudoroseta de Homer-Wright es un anillo de neuroblastos alrededor de áreas eosinofílicas de neuropil. A pesar de ser estas un hallazgo clásico en neuroblastoma, en pocas ocasiones se aprecian en tejido tumoral o en médula ósea con invasión metastásica (3).

Existe una clasificación pronóstica basada en los hallazgos histopatológicos del neuroblastoma. Este sistema de clasificación fue desarrollado por Shimada y colegas y se basa en la edad del paciente y los siguientes hallazgos histopatológicos: la presencia o ausencia del estroma; el grado de diferenciación; y el índice de mitosis-cariorréxis. (3)

La contraparte benigna del neuroblastoma es el **ganglioneuroma**, tumor totalmente diferenciado, compuesto de células ganglionares maduras, neuropil y células de Schwann. El **ganglioneuroblastoma** corresponde a un

grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas entre los 2 extremos de maduración representados por el neuroblastoma y el ganglioneuroma (3).

Tumores células germinales

Las células germinales son totipotenciales; pueden dar origen a cualquier tejido fetal, embrional, tejido extraembrional, cordón umbilical, saco vitelino, el amnios, corion (trofoblasto) y el alantoides o tejido definido como adulto, esto refleja el espectro de las estirpes histológicas en estos tumores derivados de estas células.

Ablin e Isaacs presentan una clasificación histológica, que se considera la mas adecuada:

- I. Teratoma**
 - a. Maduro
 - b. Inmaduro
 - c. Con componentes de malignidad
- II. Germinoma**
- III. Carcinoma embrionario**
 - a. Poliembrioma
- IV. Tumor del seno endodérmico** (tumor del saco de Yolk)
- V. Coriocarcinoma**
- VI. Gonadoblastoma**

Teratoma maduro

Es el subtipo histológico mas común. Esta compuesto por tejido de las tres capas celulares: ectodermo, mesodermo y endodermo. A pesar de que cualquier tipo de tejido se puede presentar, los mas comunes son piel, tejido adiposo, cerebral maduro, intestinal y estructuras quísticas (3).

Teratoma inmaduro

Se caracteriza por la presencia de varios tejidos inmaduros de las 3 capas celulares, usualmente neuroepitelio. Los teratomas inmaduros en niños se consideran malignos solo si presentan elementos de células germinales

malignos (usualmente saco de Yola) o características clínicas específicas (usualmente estadios avanzados) (3).

Germinoma

También llamados disgerminomas o seminomas, dependiendo de su localización. Microscópicamente las células tumorales se agrupan en nidos, separándose por bandas de tejido fibroso en las cuales se aprecia un número variable de linfocitos. Las células son grandes, con citoplasma claro, membrana celular distinguible, núcleos redondos y grandes con uno a dos nucleolos prominentes. Se pueden presentar granulomas con células gigantes (3).

Carcinoma embrionario

Se caracteriza por células grandes, con núcleo grande con nucleolos prominentes. El patrón mayor es epitelial y consiste de grandes nidos de células con cantidades variables de necrosis central. Frecuentemente presenta patrones papilares y pseudotubulares que pueden confundirse con tumor de saco de Yola, pero estas células, a diferencia de este último, son alfa-fetoproteína negativas (3).

Tumor senos endodérmicos

Es el tumor de células germinales maligno puro más común en la infancia. Es el único tumor maligno que ocurre en la región sacrococcígea. Microscópicamente las células son pequeñas y pálidas, con escaso citoplasma, núcleo oval a redondo, nucleolos no aparentes, asemejan células del carcinoma embrionario o germinoma. Los cuerpos de Schiller-Duval son estructuras formadas por un pequeño vaso sanguíneo central con dos capas de células tumorales. Son productores de AFP (3).

Coriocarcinoma

Para confirmar el diagnóstico deben estar presentes 2 tipos de células: citotrofoblastos, los cuales clásicamente aparecen en nidos uniformes, tamaño celular mediano, citoplasma claro, limitación de márgenes celulares, núcleo vesicular; sincitiotrofoblastos, representan las células trofoblásticas del sincitio multinucleado. Son positivas para gonadotropina coriónica (3).

Gonadoblastoma

Tumor benigno que se presenta en la disgenesia gonadal. Presentan proliferación de las células germinales gonadales y células de cordones sexuales. El germinoma se desarrolla frecuentemente con esta entidad (3).

OBJETIVOS

GENERAL:

Conocer el impacto del método de impronta y BAAF, en el diagnóstico oportuno de malignidad en la población pediátrica del servicio de oncología pediátrica del HIES.

ESPECÍFICOS:

- a) Identificar sensibilidad y especificidad de la prueba
- b) Obtener valores predictivos de ambas técnicas
- c) Comparar resultados con diagnóstico histopatológico reportado por servicio de patología
- d) Analizar ventajas y desventajas del método

HIPÓTESIS

La impronta y la BAAF son métodos sencillos, rápidos con alta sensibilidad y especificidad que acelera la sospecha de malignidad o benignidad para el proceso de diagnóstico y tratamiento oportuno en paciente pediátrico con cáncer.

JUSTIFICACIÓN

- No se encontraron reportes donde la impronta sea realizada como método de diagnóstico oportuno para malignidad en la población pediátrica
- No hay un reporte en nuestra institución que valore la utilidad de la BAAF
- No hay estudios donde el análisis de estas técnicas sea por oncólogos pediatras

GRUPOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes del HIES a los cuales se les haya realizado impronta o BAAF por parte del servicio de oncología pediátrica, en un periodo de tiempo de 20 años, junio de 1987 a mayo del 2007

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes del HIES con estudio de impronta realizado por el servicio de oncología pediátrica que cuenten con diagnóstico histopatológico por el servicio de patología
2. Pacientes con diagnóstico tanto de benignidad y malignidad

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con expedientes incompletos
2. Pacientes en quienes no se corroboró el diagnóstico por el servicio de patología
3. Pacientes en los cuales no se contaba con laminilla del estudio para su revisión

MATERIAL Y MÉTODOS

Se identificaron del registro de procedimientos del servicio de oncología los pacientes a los cuales se le realizó impronta o BAAF, de diferentes regiones anatómicas por sospecha de malignidad, durante el periodo comprendido entre junio de 1987 a mayo del 2007.

Se efectuaron un total de 143 procedimientos en 129 pacientes, todos menores de 19 años de edad al momento del procedimiento; se eliminaron 22 casos por no contar con las laminillas para su evaluación, con una muestra para estudio de 121 casos.

Las improntas se realizaron de material fresco obtenido de biopsias o resecciones tumorales realizadas por el cirujano pediatra y las BAAF mediante punción con aguja calibre 20-22 y jeringa de 10mls realizadas por cirujano pediatra u oncólogo pediatra, la muestra para análisis fue colocada en un portaobjetos,. Todos los frotis fueron teñidos con la tinción de Wright y revisados con microscopio de luz para interpretación morfológica de las células.

En la revisión meticulosa de las laminillas, analizamos la presencia de pleomorfismo, mitosis atípicas, cromatina fina, nucleolos, relación núcleo citoplasma, citoplasma basófilo, vacuolas, grumos de células tumorales, células de Reed-Sternberg, células de Hodgkin, células lacunares, linfoblastos, histiocitos, linfocitos maduros, polimorfonucleares, eritrocitos, eosinófilos, monocitos, células plasmáticas, fagocitosis, osteoclastos, como células sugestivas de malignidad o benignidad, vaciándose la información en la hoja de recolección de datos.

Para determinar la sensibilidad, especificidad y valores predictivos se utilizaron tablas de 2x2, corroborando la sospecha de neoplasia maligna o benigna con el estudio histopatológico institucional como prueba certeza.

DISEÑO

Retrospectivo, transversal

RESULTADOS

Se analizaron un total de 143 procedimientos registrados en la unidad de oncología pediátrica, 22 laminillas no fueron encontradas y fueron excluidas, restando 121 eventos para el análisis de este estudio.

Ciento diez pacientes diagnosticados con neoplasia maligna fueron separados en las 2 técnicas para citología (impronta y BAAF), cabe recalcar que existieron 11 casos con muestras de órganos bilaterales (testículo) o doble muestra en el mismo paciente. Sin embargo, los resultados para las variables como sexo y edad incluyó 110 casos, reportando un muestreo de 71 casos (65%) hombres y 39 casos (35%) en mujeres. Ochenta casos (72%) se reconocieron como impronta y 30 casos (27%) fueron BAAF. Tab 1

Distribución de impronta-BAAF de acuerdo al sexo

Pacientes	Impronta	BAAF	Total
Hombres	50 (46%)	21 (19%)	71 (65%)
Mujeres	30 (27%)	9 (8%)	39 (35%)
Total	80 (73%)	30(27%)	110 (100%)

Tabla 1

La mayoría de los procedimientos fueron realizados en pacientes escolares y adolescentes, en un 56.1%, la distribución del muestreo por edad se muestra en la tabla 2.

Relación de impronta-BAAF por grupo de edad

Edades	Impronta	BAAF	Total
Recién nacido	1	1	2 (1.8%)
Lactante menor	13	1	14 (12.7%)
Lactante mayor	11	4	15 (13.6%)
Preescolar	11	4	15 (13.6%)
Escolar	17	8	25 (22.7%)
Adolescente	27	12	39 (35.4%)
Total	80 (73%)	30 (27%)	110 (100%)

Tabla 2

La siguiente tabla muestra los 121 procedimientos realizados y comparados entre el servicio de oncología y comparados como estándar de oro con el resultado determinado por patología. Se analizaron un total de 88 improntas (72.7%), de las cuales 6 fueron falsas negativas y 1 falsa positiva,

como se muestra en la tabla 3. Se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo para los 121 casos de acuerdo al índice de falla para el análisis realizado por el área de oncología, mostrados en la tabla 4.

Comparación de resultados analizados por oncología y patología

Procedimiento	Análisis Oncología			Análisis patología			F (-)	F (+)
	Maligno	Benigno	Total	Maligno	Benigno	Total		
Impronta (%)	70 57.8	18 14.8	88 72.7	76 62.6	12 9.9	88 72.7	6	1
BAAF (%)	20 16.5	13 10.7	33 27.3	21 17.3	12 9.9	33 27.3	1	0
Total (%)	90 74.3	31 25.6	121 100	97 80.1	24 19.8	121 100	7	1

Tabla 3. F(-)=falsos negativos, F(+)=falsos positivos

	Casos	Falsos negativos	Falsos positivos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Impronta	88	6	1	92.1%	91.6%	98.5%	64.7%
BAAF	33	1	0	95.2%	100%	100%	92.3%
Global	121	7	1	92.7%	95.8%	98.9%	79.3%

Tabla 4. VPP=valor predictivo positivo, VPN=valor predictivo negativo

Se analizó el resultado de las laminillas de impronta y BAAF por grupo de diagnóstico histopatológico, describiendo los hallazgos citomorfológicos por cada grupo de enfermedad. Se aprecia en la tabla 5 los cambios neoplásicos celulares encontrados con mayor frecuencia, reportamos : cromatina fina 71 casos, presencia de nucleolos 65 casos, pleomorfismo 60 casos, aumento en el rango núcleo:citoplasma 56 casos, citoplasma basófilo 50 casos, linfoblastos 33, grumos tumorales 31, vacuolas citoplasmáticas 27, células de Hodgkin 5, células de Reed-Sternberg 3 y mitosis atípicas 2 . La sensibilidad para impronta y BAAF varió según el diagnóstico, siendo menor para tumores hepáticos (66.6%), tumor de Wilms (83.3%), sarcomas de tejidos blandos (75%) y para BAAF la sensibilidad en baja en linfoma de Hodgkin (66.6%), en algunos casos

no se determinó la sensibilidad por no haberse realizado el procedimiento en estos casos. En forma global mostramos una proporción de 92.7% de sensibilidad, como muestra la tabla 5.

Resultados de pacientes con impronta o BAAF con reporte histológico maligno

Reporte Histológico	Impronta		BAAF		Hallazgos											Sensibilidad		
	+	-	+	-	a	b	C	d	e	f	G	h	i	j	k	Impr	BAAF	Global
LNH	11	1	8	0	20	19	19	16	18	15	4	10	0	0	1	91.6%	100%	95%
Leucemia extramedular	13	1	4	0	14	12	2	9	8	18	3	3	0	0	0	92.8%	100%	94.4%
Sarcomas tej. blandos	9	3	2	0	8	8	8	7	5	0	1	2	0	0	0	75%	100%	78.5%
LH	5	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5	3	0	100%	66.6%	87.5%
Tumor de Wilms	5	1	0	0	4	4	5	4	4	0	3	3	0	0	0	83.3%	NA	83.3%
Rabdomiosarcoma	6	0	0	0	6	5	6	5	3	0	6	3	0	0	0	100%	NA	100%
Neuroblastoma	4	0	1	0	4	3	3	4	2	0	3	2	0	0	0	100%	100%	100%
Histiocitosis X	3	0	2	0	5	4	5	2	2	0	1	1	0	0	0	100%	100%	100%
Tumores hepáticos	2	1	1	0	2	2	2	1	1	0	3	1	0	0	0	66.6%	100%	75%
Tumores óseos	3	0	0	0	3	3	3	3	3	0	3	0	0	0	0	100%	NA	100%
Tumores germinales	3	0	0	0	2	2	3	2	1	0	1	1	0	0	0	100%	NA	100%
Tumores indiferenciados	3	0	0	0	2	2	3	2	2	0	2	1	0	0	1	100%	NA	100%
Retinoblastoma	1	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	100%	NA	100%
Tumores SNC	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0%	NA	0%
	68	8	20	1	71	65	60	56	50	33	31	27	5	3	2	92.1%	95.2%	92.7%

Tabla 5. a=cromatina fina, b=nucleolos, c=pleomorfismo, d=↑rango núcleo:citoplasma, e=citoplasma basófilo, f=linfoblastos, g=grupos de células tumorales, h=vacuolas citoplasmáticas, i=células de Hodgkin, j=células de Reed-Sternberg, k=mitosis atípicas. NA=no aplica, + =Diagnósticos Correctos, - =Diagnósticos erróneos.

DISCUSIÓN

La impronta y BAAF son estudios que se han reconocido para el estudio diagnóstico de enfermedades malignas. Existen reportes del uso de la impronta desde 1927 realizados por Dudgeon y Patrick, sin embargo no fue hasta los años 60' el reconocimiento de esta técnica en la literatura inglesa. Respecto a la BAAF, desde mediados del siglo XIX, James Payer utilizaba esta técnica con éxito en el diagnóstico de tumores mamarios.(4,19). En la actualidad, ambos procedimientos se han realizado en forma selectiva para algunos casos con sospecha de malignidad, la mayoría de los estudios se han realizado en relación al BAAF en el área de pediátrica, recalamos no haber encontrado estudios que profundicen en relación al procedimiento de impronta en la infancia. Sin embargo, este estudio nos muestra con claridad que el procedimiento de BAAF e impronta que son factible se realicen en las diferentes edades de la infancia, el procedimiento se logra llevar acabo con mayor facilidad en las edad de escolar y adolescente, muy posiblemente en relación con la cooperación que determina el paciente para realizar la toma de muestra.

La impronta y BAAF son procedimientos que han apoyado el diagnostico de cáncer desde los años 60 en países europeos, siendo Suen y Word de los primeros en reportar una muestra grande de pacientes utilizando el método de impronta (4) y los Suecos, Franzen y Zajicek los principales difusores de la BAAF a nivel mundial (5). En forma electiva se llevan acabo ambos procedimientos en el área de Oncología Pediátrica del Hospital infantil del estado de sonora, para determinar la citología que se presenta en un tumor sólido y cuando existe la sospecha de leucemia extramedular.

El registro fue mayor para la técnica de impronta (88casos), con una sensibilidad, especificidad y VPP altos pero un VPN 64.7% . Para al BAAF, que se realizó en 33 casos, igualmente la sensibilidad; especificidad; VPP y VPN fueron altos comparado con el estándar de oro (estudio histopatológico) confirmatorio de benignidad o malignidad. Los resultados previos, son similares a lo reportado por Braun, Calderon y Ruano en el Instituto Nacional de Pediatría con reporte para BAAF con sensibilidad de 92.5%, especificidad 100%, VPP

100% y VPN de 92.8% (16). Este análisis nos permite de mostrar el bajo índice de error que existe en la interpretación de proceso maligno o benigno, en ambas técnicas de estudio.

Sin embargo no se puede generalizar estos valores de sensibilidad para ambas técnicas, por la gran diversidad de neoplasias sólidas o infiltraciones tumorales que se presentan en la oncología pediátrica por lo cual se deben considerar el tipo de neoplasia, el sitio elegido para realizar la aspiración (tumor en áreas anatómicas superficiales o profundas), el tipo de material para aspirado o barrido como factores que influyen en la sensibilidad de la técnica. Existen otros factores como los son los interpretativos; estos principalmente en neoplasias bien diferenciadas; número insuficiente de células en la muestra, que ocurre en tumores con estroma denso como tumores de partes blandas; que también influyen en el resultado de los valores. En este estudio mostramos que la impronta y BAAF tienen un índice de falla en ciertas neoplasias; para improntas los resultados adversos en la sensibilidad fueron para sarcomas, tumor de Wilms, tumores hepáticos, y para BAAF el caso de linfoma de Hodgkin.

El estudio de impronta es mas accesible una vez que se ha obtenido el material para biopsia, esto hace que el procedimiento facilite la toma de muestra, y disminuya sus índices de interpretación equivocada, sin embargo, dependerá en forma directa de la calidad de la muestra (toma adecuada o inadecuada) para el resultado de la misma. En relación al BAAF, es una técnica que en ocasiones requiere de estudios de gabinetes para ser dirigida y poder llevarse acabo en sitios no accesibles, por esta circunstancia existe un gran numero de casos en los que no podemos realizar la técnica de BAAF, sin embargo en los casos de neoplasias superficiales es una técnica útil.

En ocasiones el diagnostico histopatológico suele ser complicado para determinar el origen neoplásico de una enfermedad. A pesar de que en forma rutinaria se exige la realización de inmunohistoquímica en los tumores sólidos, para el complemento diagnóstico final, en ocasiones este proceso del estudio histopatológico prolonga el tiempo de diagnóstico, e indirectamente el inicio de la quimioterapia, lo que puede llevar a afectar de manera directa el pronóstico de los pacientes. Las técnicas aquí mencionadas no tienen la menor duda de ser ampliamente útiles en el apoyo diagnóstico de malignidad, son técnicas

rápidas y con alta sensibilidad y especificidad, para diferenciar entre maligno y benigno, obligatoriamente requiere de morfólogos expertos en el área de oncología para determinar la citología maligna, es factible que de poder realizar ambas técnicas en un tumor la sensibilidad y especificidad aumentarían con valores predictivos positivos altos y menores índices de error, nosotros recomendamos estas técnicas o el entrenamiento de las mismas para apoyo diagnóstico en el ejercicio multidisciplinario de la oncología pediátrica

CONCLUSIONES

- 1.- Los métodos de impronta y BAAF son procedimientos con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de malignidad en la oncología pediátrica
- 2.- Los valores predictivos positivos fueron altos en ambas técnicas
- 3.- El valor predictivo negativo es menor en la técnica de impronta
- 4.- Los sarcomas, linfoma de Hodgkin, tumor de Wilms y tumores hepáticos son los diagnósticos con menor sensibilidad
- 5.- Las principales ventajas de ambos procedimientos son rapidez, bajo costo, sencillez del procedimiento y alta certeza en el diagnóstico de malignidad.
- 6.- La principal desventaja es la toma o barrido inapropiado de la muestra y la dificultad de realizar estos procedimientos en órganos profundos por la falta de estudios de gabinete de apoyo en el servicio de oncología pediátrica.

ANEXOS

BIBLIOGRAFÍA

1. Rivera Luna Roberto. El niño con cáncer: los padecimientos mas comunes para el médico no especialista. Editores de textos mexicanos, primera edición, 2007, cap. 1, 5 y11.
2. Sierrasesumaga L, calvo F, Villa-Elizaga I, Cañadell J. Oncología pediátrica. Interamericana, primera edición, 1992
3. Pizzo Phipil A, Poplack David G. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott, fifth edition, 2006.
4. Suen K.C, Wood W.S, Syed A.A, Quenville N.F, Clement P.B. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. Journal of Clinical Pathology, 1978, 31; 328-337.
5. Murillo Castillo Edgar. Biopsia por aspiración con aguja delgada. Revista médica hondureña, 1998;66:24-30
6. Yasunobu Funamoto, Masami Nagal, Reiji Haba, Masashi Ishikawa, Fujio Kishida, Kohoji Cono, et al. Diagnostic accuracy of imprint cytology in the assessment of Hodgkin`s disease in Japan. Diagnostic cytopathology, 2005;33: 20-25
7. Barroso-Bravo S, Alvarado-Cabrero I, Mantilla A, Rojas ME, Nájera I, et al. El papel de la impronta transoperatoria en la evaluación del ganglio centinela en mujeres con cáncer de mama. Experiencia del hospital de oncología. Revista mexicana de mastología, vol1, No1 Octubre-Diciembre, 2006; 8-11
8. Mei-Hua Tsou, Mei-Ling Wu, Ai-Ying Chuang, Ching-Yuan Lin y Shyung-Der Terng. Nasopharyngeal biopsy imprint cytology: a retrospective analysis of 191 cases. Diagnostic cytopathology, 2006;34:204-207
9. Taneri F, Poyraz A, Salman B, Tekin E, Akyurek N, et al. Using imprint and frozen section in determining the surgical strategies for thyroid pathologies. Endocrine regulation, 2001;35:71-74
10. Issam M. Francis, Dilip K. Das. Role of fine needle aspiration, intraoperative imprint cytology and frozen section in the diagnosis of

- breast lumps and thyroid lesions. *Medical principles and practice*, 1999;8:173-182
11. Hehn Sean T, Grogan Thomas M, Millar Thomas P. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic Technique in Lymphoma. *Journal clinical oncology*, 2004; 22;3046-3052
 12. Dilip K. Das. Value and limitations of fine-needle aspiration cytology in diagnosis and classification of lymphomas: a review. *Diagnostic cytopathology*, 1999;21:240-249
 13. Gamboa-Domínguez A, Luna-García L, Quintanilla-Martínez L. Biopsia de ganglio linfático con aspiración con aguja delgada, correlación clínica y citohistológica en 179 casos. *Revista de investigación clínica*, 1995;47:35-41
 14. Trutin-Ostovie K, Stanec S, Kumik G, Skoro M, Stanec Z. Intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes from patients Witt malignant melanoma. *Acta clinics*, 2005;44:225-239
 15. Drut Ricardo, Drut Rosa Mónica, Pollono Daniel, Tomarchio Silvia, Ibáñez Osvaldo et al. Fine-needle aspiration biopsy in pediatric oncology patients. *Journal pediatric hematology oncology*, 2005;27:370-376.
 16. Braun Roth G, Calderón Elvir C, Ruano Aguilar JM. Biopsia por aspiración con aguja delgada en pediatría. *Acta pediátrica mexicana*, 1996;17:203-208
 17. Taylor Suzanne R, Nuñez Carlos. Fine-needle aspiration biopsy in a pediatric population. *Cancer*, 1984;54:1449-1453
 18. Hahn PF, Eisenberg PJ, Pitman MB, Gazelle S.G, y Mueller P.R. Cytopathologic touch preparations (imprints) from core needle biopsies: accuracy compared with that of fine-needle aspiration. *American journal of pathology*, 1995;165:1277:1279
 19. Liu Yulin, Silverman J.F, Sturgis C.D, Brown H.G, Dabbs D.J, et al. Utility of intraoperative consultation touch preparations. *Diagnostic cytopathology* 2002;26:329-333.
 20. Millar AJW, Sinclair-Smith C, Rode H, Hartley P, Karabus C, et al. Fine-needle cytology of solid tumors: method, diagnostic accuracy, and role in management- *Journal of pediatric surgery*, 1990;25:1088-1091

