



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD**

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

---

**CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA DE LA ZONA GRIS  
DE LA BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA DE  
MAMA, CON ENFÁSIS EN LOS CASOS DE “ATIPIA  
CITOLÓGICA LEVE”**

**Revisión de dos años en el Hospital Juárez de México**

**TESIS PARA OBTENER DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN**

**ANATOMIA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARÍA GUADALUPE JUÁREZ LARA**

**No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: HJM1507/08.04.22-R**

**MÉXICO D.F.**

**FEBRERO 2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## **AUTORIZACIÓN DE LA TESIS**

---

Dr. Luis Delgado Reyes

Jefe de la división de enseñanza

Hospital Juárez de México

---

Dra. Ma. Evelyn Cortés Gutiérrez

Profesor titular de curso de Anatomía Patológica

Hospital Juárez de México

---

Director de Tesis

Dra. Eva Guadalupe López Pérez

---

Asesor de Tesis

Dr. José Rafael Peñavera Hernández

*Gracias:*

*A Dios, por darme la oportunidad de ver finalizada una de mis metas junto a mi familia y amigos*

*A mis Padres, Lidia y Esteban, por darme la bendición de estar con ellos, y por apoyarme infinitamente a pesar de todos mis tropiezos*

*A mi Mamá, por todo tu cariño y apoyo, que sin ellos no hubiera podido lograr este sueño. Gracias mil por tu amor incondicional a pesar de los malos momentos que te hice pasar y por tus consejos en aquellos momentos en que sentí flaquear*

*A mi Papá, por tu apoyo y paciencia que siempre tuviste hacia mí. Gracias mil por todo tu esfuerzo y amor, simplemente sin ellos no hubiera llegado hasta aquí*

*A mis hermanas:*

*Liz, siempre me has apoyado y en esta meta en particular, no fue la excepción; no tengo palabras para agradecerte todo tu apoyo y comprensión*

*Lucita, gracias por todo tu apoyo y por tantas enseñanzas; sé que tenemos nuestras diferencias, pero nunca dudes que siempre cuentas conmigo*

*A mi pequeña sobriñita, que Dios te bendiga siempre, eres una de las razones por las cuales este sacrificio valió la pena. Nunca dudes que siempre estaré contigo apoyándote y queriéndote*

*Oscar, Claudia y Eloisa, gracias por  
brindarme una amistad sincera, por  
todo su apoyo y comprensión. Deseo  
que todos sus sueños se cumplan y  
que podamos compartirlos juntos*

*A mis compañeros de generación:  
Enoc, Mauricio y Jaime, por sus  
enseñanzas y amistad*

*A mis profesores por sus enseñanzas y  
por su dedicación*

*A la Dra. Ma. Evelin Cortés  
Gutiérrez, por ofrecerme la  
oportunidad de realizar este sueño;  
por su paciencia y apoyo, por que a  
pesar de todo no dudó de mí. Por sus  
consejos y regaños, que me ayudaron  
para seguir adelante*

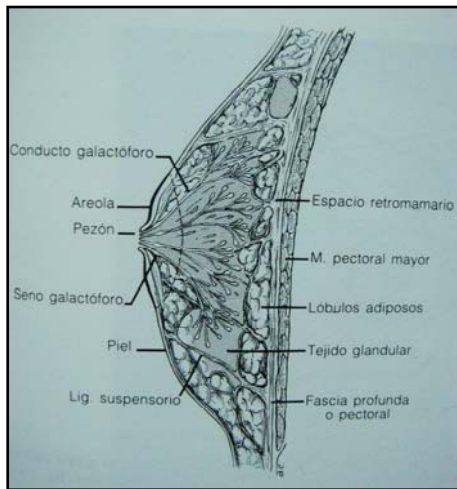
## INDICE

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
INTRODUCCIÓN . . . . .	7
BIOPSIA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA. . . . .	11
DISEÑO DEL ESTUDIO. . . . .	16
RESULTADOS . . . . .	21
PRESENTACIÓN DE IMÁGENES. . . . .	29
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES . . . . .	39
BIBLIOGRAFÍA . . . . .	42

# INTRODUCCIÓN



## Anatomía de la glándula mamaria



Las glándulas mamarias se encuentran situadas en la cara anterior del tórax, por encima de los músculos pectorales (músculo pectoral mayor y serrato anterior); con frecuencia se extienden hasta la axila formando la cola axilar.

Es una glándula sudorípara modificada; se encuentra en la fascia superficial, anterior al tórax.

La cara profunda de la mama queda separada de los músculos pectorales por la fascia profunda. Entre la glándula y la fascia profunda se observa un área de tejido conjuntivo laxo conocida como espacio retromamario, que permite que la mama se desplace libremente sobre la fascia profunda que cubre al músculo pectoral mayor. La glándula mamaria se halla firmemente unida a la piel a través de ligamentos suspensorios<sup>16</sup>.

Embriológicamente, aparece la línea o pliegue mamario como un engrosamiento en la epidermis. En el embrión de 7 semanas esta línea se extiende a ambos lados del cuerpo, que va desapareciendo hasta quedar en la región torácica un segmento que se introduce en el mesénquima suprayacente. En éste sitio se forma de 16 a 24 brotes que se invaginan hacia el final de la vida intrauterina. Se canalizan los brotes y forman los conductos galactóforos hasta los alvéolos. Los conductos galactóforos desembocan en un hundimiento epitelial, después del nacimiento da origen al pezón<sup>11,16</sup>.

## Histología de la glándula mamaria

Antes de la pubertad, las glándulas mamarias en ambos sexos están constituidas por lóbulos formados por conductos con grados variables de ramificación, revestidos por epitelio cúbico. En las mujeres, cuando se inicia la pubertad, el primer cambio que se observa es aumento del tejido subareolar,

como consecuencia de la proliferación o ramificación de los conductos mamarios. En la mujer adulta, la mama está constituida por 15 a 25 conductos que comienzan en el pezón, se ramifican y terminan en la unidad lobular; ésta consta de múltiples tómulos lobulares revestidos por epitelio cúbico, rodeados por tejido conectivo intra y perilobular. Los conductos extralobulares están rodeados por abundantes fibras elásticas<sup>12,19,26</sup>.

El tejido adiposo es un componente constante en los aspirados de mama. Se observa en forma de fragmentos pequeños de células adiposas, que pueden estar mezclados con tejido fibroconectivo.

Las células ductales están dispuestas en pequeños grupos, nidos o monocapas de tamaño variable; su núcleo es redondo u oval, casi del tamaño de un eritrocito, su nucléolo rara vez se observa y su citoplasma es escaso.

Entre las capas de células ductales, hay otras de núcleo más pequeño, oscuro y ovoide que corresponden a células mioepiteliales; éstas son más abundantes en los fibroadenomas. También se pueden observar núcleos aislados, redondos u ovales y desprovistos de citoplasma (desnudos); éstos se refieren como núcleos bipolares y se originan de los fibroblastos o de las células mioepiteliales. Los histiocitos son semejantes a los observados en otros órganos o tejidos. Las células apocrinas aparecen distribuidas en nidos, son poligonales, de núcleo redondo, citoplasma abundante y bordes bien delimitados. Otras estructuras que pueden observarse en los aspirados son músculo esquelético, piel, plaquetas y microcalcificaciones<sup>10,11,22</sup>.

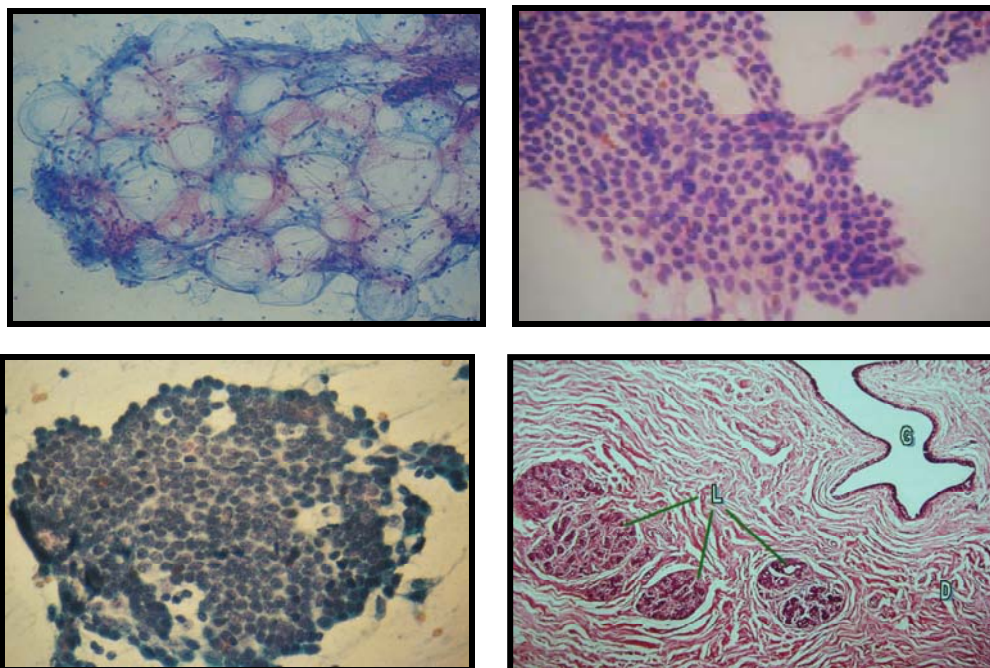
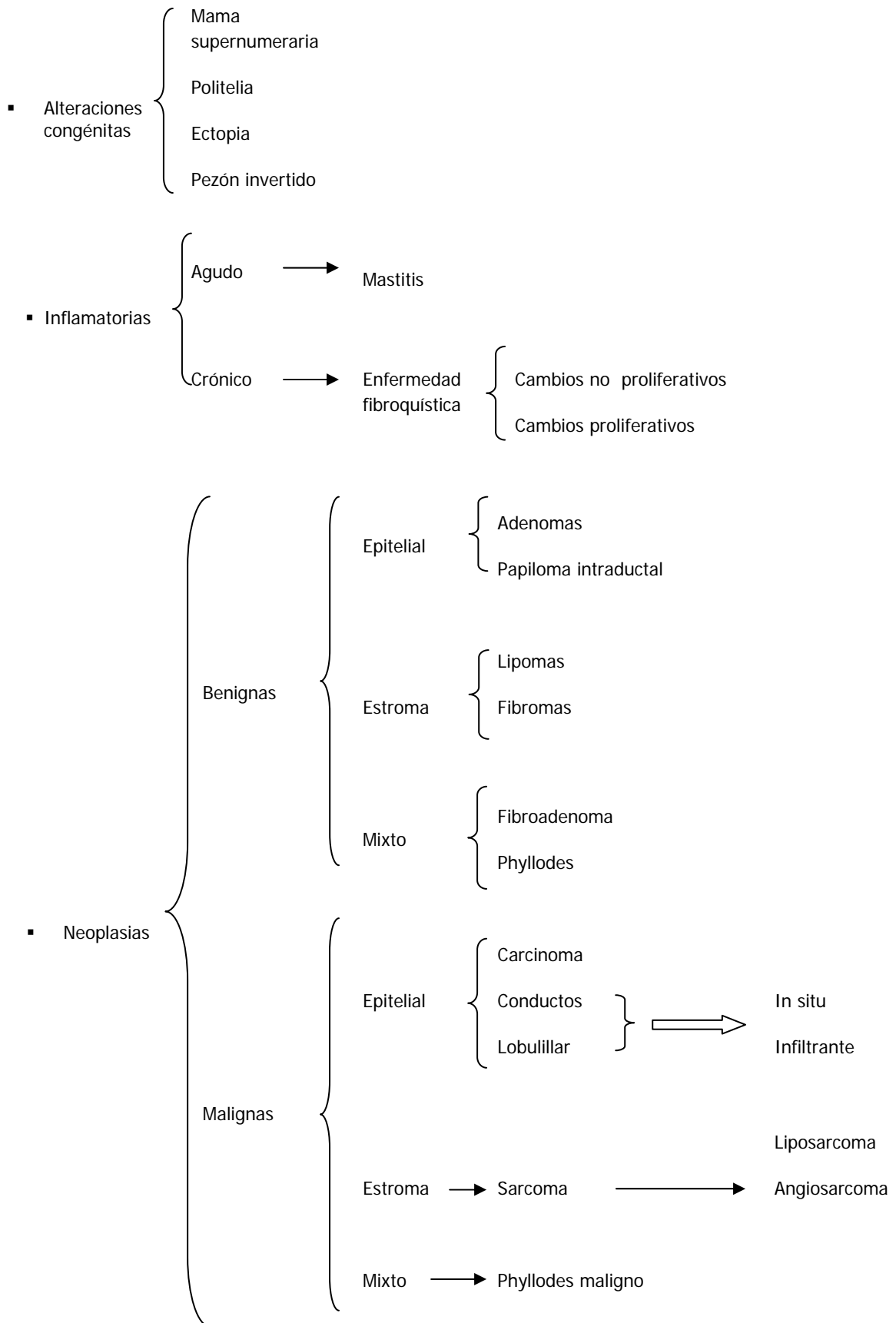


Figura 1. A. Fragmento de tejido adiposo normal; B. Grupos de células ductales en monocapa; C. Células mioepiteliales pequeñas y D. Corte histológico.

## CLASIFICACIÓN ACTUAL (OMS) DE LA PATOLOGÍA MAMARIA

---



**BIOPSIA POR ASPIRACIÓN  
CON AGUJA FINA  
DE GLÁNDULA MAMARIA**

Existen varios métodos para examinar la glándula mamaria, entre ellos, se encuentra la mastografía, la cual es útil para revelar densidades anormales no palpables. En años recientes, el ultrasonido se ha utilizado con el mismo propósito. Sin embargo, ninguno de estos métodos garantiza el descubrimiento de todas las lesiones. Es por ello, que cualquier lesión sospechosa en el examen físico, así como en la mastografía ó en el ultrasonido, debe ser examinada microscópicamente.

El porcentaje de falsos positivos en mastografía en mujeres entre los 40 a los 69 años ha sido estimado en 23.8%. Por consecuencia, una gran proporción de biopsias son negativas para tumor<sup>10</sup>.

Uno de los cambios más trascendentes ha sido la introducción de la biopsia por aspiración de aguja fina (BAAF). Ésta fue utilizada por James Paget desde mediados del siglo pasado como método diagnóstico en tumores mamaros<sup>2,3</sup>. En 1930 el Doctor Hayes Martin, cirujano de cabeza y cuello quien trabajaba en el Hospital Memorial de Nueva Cork no daba tratamiento a sus pacientes si no tenía un diagnóstico morfológico, y una solución para este problema fue la realización de biopsia con aguja, con lo que se inició este procedimiento, la biopsia por aspiración con aguja fina<sup>15</sup>. Hayes y Edgard Ellis fueron los pioneros en este método diagnóstico y produjeron la primera publicación de BAAF tomadas con aguja del número 18<sup>8</sup>.

Desde los inicios de la BAAF, los tumores de mama han sido uno de los principales blancos de este procedimiento. Inicialmente, la técnica se desarrolló para lesiones clínicamente aparentes pero posteriormente, se utilizaron en lesiones clínicamente inaparentes, detectadas solo por mastografía. De tal manera, que en la actualidad, la BAAF también permite una evaluación rápida y ambulatoria de pacientes con anormalidades mastográficas leves o de alto riesgo<sup>15</sup>.

Se han publicado series muy grandes con sensibilidad y especificidad altas, incluso superiores a las de otros métodos de mayor costo y complejidad (ultrasonido, tomografía, etc). La sensibilidad en la series con mas de 500 casos varia de 89 a 98%. Carrillo JF, Mendivil MF realizaron un estudio en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" en la Ciudad de México, donde estudiaron 213 aspirados de glándula mamaria y obtuvieron una sensibilidad de 0.932, especificidad 0.973 y valor predictivo positivo de 96.9%<sup>5</sup>. Es importante que los frotis sean observados inmediatamente con el fin de evaluar si la muestra es adecuada; si no es así, y las condiciones lo permiten, el paciente deberá ser reaspirado hasta que se obtenga material adecuado para el diagnóstico<sup>28</sup>.

En la actualidad, los criterios morfológicos han mejorado tal grado que es posible hacer diagnósticos, con alto grado de certeza, en diversos tipos de carcinoma.

### **Indicaciones**

Sus principales indicaciones son:

1. La determinación de la naturaleza de un nódulo. Si es quístico, la aspiración permitirá simultáneamente su drenaje terapéutico.
2. La evaluación de nódulos múltiples.
3. La distinción entre mastitis y carcinoma inflamatorio.
4. La evaluación de los nódulos aparecidos después de un tratamiento.
5. El examen de los nódulos cercanos a la región axilar, con el fin de precisar si se trata de nódulos linfoides o de lesiones de mama.
6. La evaluación de lesiones mamarias poco definidas.
7. la obtención de material para la determinación de receptores hormonales.
8. El diagnóstico de cánceres inoperables, antes de la radioterapia.
9. El diagnóstico oportuno en pacientes embarazadas para identificar aquellas que requieren cirugía<sup>3</sup>.

La BAAF es un procedimiento que tiene muchas ventajas, es una técnica simple, de bajo costo y morbilidad, se obtiene rápidamente, y es ambulatoria. No existe ninguna contraindicación. Tiene muy pocas complicaciones como la formación de hematomas, mastitis y poco común, neumotórax<sup>2,3,13</sup>. Los principales riesgos, como en todo procedimiento quirúrgico, son los falsos positivos y negativos. Zajdela refiere que los diagnósticos falsos negativos son más frecuentes en las lesiones pequeñas. En cuanto al porcentaje de falsos positivos, diversos autores han informado cifras que van del 0 al 4%<sup>30</sup>.

Por otro lado, la precisión del diagnóstico depende, en buena parte, de la calidad de la muestra. En los casos donde la celularidad es escasa, sobre todo en aquellos asociados a cambios fibroquísticos, la interpretación debe ser más bien descriptiva.

El diagnóstico de material inadecuado, sólo se utiliza cuando la muestra es insatisfactoria para la valoración debido a:

1. Número insuficiente de células

2. Preservación inadecuada de las células
3. Recubrimiento de las células epiteliales por sangre y/o la presencia de inflamación y necrosis
4. Frotis sólo con sangre o abundante material amorfo
5. Frotis que sólo muestra tejido adiposo, sin células ductales

Las muestras analizadas e interpretadas como "suggerentes de malignidad pueden ser por:

1. Presencia de algún criterio de malignidad
2. Insuficiente número de células anormales
3. Inadecuada preservación de células anormales
4. Células anormales que no pueden ser clasificadas

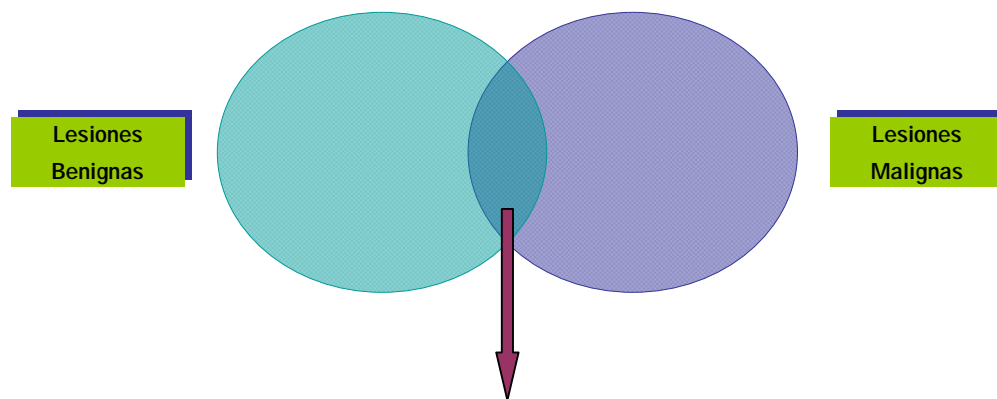
En estos casos se sugiere la obtención inmediata de una biopsia excisional. El diagnóstico de "positividad" debe ser equivalente al que se hacen la pieza quirúrgica y debe incluir el tipo específico de tumor y el grado de diferenciación cuando sea posible<sup>25</sup>.

El Instituto Nacional de Cáncer recomienda cinco categorías para el diagnóstico de citología por aspiración de glándula mamaria: C1 insatisfactoria, C2 lesión benigna, C3 atípica, probablemente benigna, C4 sospechoso, probablemente maligno y C5 maligno<sup>6</sup>. La correlación de la BAAF con estudios de imagen e historia clínica es a veces referida como "triple test"<sup>4,6</sup>.

Esta terminología diagnóstica defiende el uso correcto de los criterios citomorfológicos definidos e intenta evitar el uso casual del término "atipia". El uso de esta terminología puede potencialmente reducir el número de biopsias quirúrgicas realizadas para lesiones benignas que son asociadas con un grado variable de atipia. Citológicamente, en lesiones benignas de mama, la celularidad es leve a moderada, y las células epiteliales son organizadas en pequeños grupos con células mioepiteliales presentes. La atipia citológica y los cambios nucleares son mínimos. En lesiones malignas, la celularidad es generalmente alta, con aisladas células y grupos de células epiteliales discohesivas; son comunes la anisonucleosis, cromatina grumosa, irregularidades nucleares y necrosis<sup>7,9,14</sup>.

Sin embargo, hay varias entidades que se desvían de las reglas generales mencionadas anteriormente y típicamente presentan citomorfología diferente. Por ejemplo, la hipercelularidad a menudo es observada en fibroadenomas y en un espectro de lesiones proliferativas. La atipia nuclear es una característica común en fibroadenomas y lesiones proliferativas y frecuentemente es observada en condiciones inflamatorias tales como mastitis y abscesos, necrosis grasa y cambios inducidos por tratamiento<sup>17,27</sup>. Dadas las consideraciones arriba mencionadas, es obvio que la interpretación de la citología mamaria debe ser basada tanto en las características celulares como arquitecturales.

La categoría diagnóstica de "atipia" es reservada para aquellas lesiones que son conocidas a ser un desafío diagnóstico, en las cuales los criterios para distinguir lesiones, malignas de las benignas se solapan<sup>20,23</sup>.



### ATIPIA CITOLÓGICA LEVE

Una "zona gris" existe entre las lesiones benignas y malignas en las BAAF de glándula mamaria; estas lesiones son categorizadas por algunos autores<sup>4,18</sup> como "probablemente benigno con atipia" (C3) y "probablemente maligno" (C4). En un estudio realizado por Bak et al, compararon la citología con el estudio histopatológico de 1679 BAAF, de las cuales el 5% fueron diagnosticados como C3 y el 6% como C4. De los casos C3, 48 fueron sometidos a biopsia, comprobándose en el 44% una lesión maligna y benigna en el 56% de los casos. Con respecto a las lesiones C4, 8 casos fueron sometidos a biopsia, con 89% de los casos con lesión maligna y benigna en el 11% de los casos. Estos autores concluyen que las lesiones definidas en la "zona gris", deben ser tomadas en consideración y las pacientes deben ser informadas de este hecho<sup>4,20,23</sup>.



# DISEÑO DEL ESTUDIO

## TITULO

---

### **CORRELACIÓN CITO-HISTOLÓGICA DE LA ZONA GRIS DE LA BIOPSIA POR ASPIRACION CON AGUJA FINA DE MAMA, CON ENFÁSIS EN LOS CASOS DE "ATIPIA CITOLOGICA LEVE"**

**Revisión de dos años en el Hospital Juárez de México**

#### **DELIMITACION E IDENTIFICACION DEL PROBLEMA**

EL PROBLEMA POR INVESTIGAR ES: LA CORRELACION CITO-HISTOLOGICA DEL DIAGNÓSTICO DE "ATIPIA CITOLOGICA LEVE" Y LOS CASOS NO CONCLUYENTES, ES DECIR AQUELLOS CASOS CON DIAGNÓSTICO DE SOSPECHOSO Ó REPORTADOS "COMPATIBLE CON" EN CITOLOGÍA POR ASPIRACIÓN CON AGUJA FINA DE GLÁNDULA MAMARIA Y HACER CORRELACIÓN CON LOS DATOS CLÍNICOS, ENFOCANDONOS A ESTUDIOS DE IMAGEN, EDAD DE LAS PACIENTES Y QUE MANEJO RECIBIERON.

#### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Qué importancia e implicaciones tiene el diagnóstico de "atipia citológica leve" y sospechoso ó "compatible con" en el estudio citológico de mama (BAAF)?

## **PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS**

Sí buscamos los resultados de estudio histológico, de imagen y seguimiento clínico de pacientes con diagnóstico de "atipia citológica leve" ó "sospecha de malignidad"; entonces podremos establecer el significado clínico que esta categoría diagnóstica citológica tiene y expresarla en porcentaje.

**OBJETIVO GENERAL:** Establecer la correlación que existe entre el estudio citológico (BAAF) e histológico del diagnóstico de "atipia citológica leve", sospechoso ó "compatible con" y conocer su significado clínico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- a. Conocer el número de casos con diagnóstico de atipia citológica leve.
- b. Conocer el número de casos con diagnóstico de sospechoso.
- c. Conocer el diagnóstico histológico definitivo de las pacientes con el diagnóstico de atipia citológica leve.
- d. Conocer el diagnóstico histológico definitivo de los casos con diagnóstico de sospechoso.
- e. Correlacionar los casos de atipia citológica leve con el diagnóstico histológico y el diagnóstico clínico y/o estudios de imagen.
- f. Correlacionar los casos sospechosos con diagnóstico histológico y diagnóstico clínico o imagen.
- g. Correlacionar los casos "compatible con", con diagnóstico histológico y diagnóstico clínico o imagen.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio no experimental, retrospectivo y socio médico.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

El número de casos que resulten de la revisión retrospectiva de biopsias por aspiración por aguja fina (BAFF) estudiadas por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México del 01 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007, con el diagnóstico de atipia citológica leve, sospechoso y compatible con.

## **MATERIAL Y METODOS**

- **CRITERIOS DE INCLUSION**

Todos los casos con estudio de biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) de mama examinados por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México comprendidos en el periodo de tiempo entre el 01 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007 con diagnósticos de "atipia citológica leve", "sospechosos", "compatible con".

- **CRITERIOS DE EXCLUSION**

1. Casos en los cuales no se cuente con expediente clínico, por cualquiera de los siguientes motivos:
  - a. Casos en que el número de solicitud de estudios no corresponda con el nombre y registro del paciente que aparece en el expediente médico.
  - b. El expediente se encuentre en calidad de préstamo por el archivo.
  - c. Paciente externa a la institución.

2. Laminillas ausentes del archivo por cualquier motivo, necesarias para la revisión retrospectiva :
  - a. Extravío de laminillas de citología.
  - b. Laminillas que fueron entregadas al paciente por manejo fuera de la institución.
  
3. Resultados de biopsias de glándula mamaria y citología con diagnóstico de:
  - a. Condición fibroquística.
  - b. Fibroadenoma.
  - c. Carcinoma (in situ o infiltrante).
  - d. Diagnóstico inadecuado.
  - e. Muestra insuficiente para el diagnóstico.

## **CAPTURA DE DATOS**

Se realizará revisión retrospectiva de los libros del archivo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México, en el periodo de tiempo comprendido del 1ero de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007 y se capturarán todas las biopsias por aspiración con aguja fina de mama (BAAF), posteriormente se eliminarán los casos con diagnósticos inadecuados, lesiones inflamatorias, neoplasias benignas y malignas, quedando solo los casos con diagnósticos de "atipia citológica leve", "sospechosos" y "compatible con". Posteriormente se hará solicitud al archivo del Hospital Juárez de los expedientes para la búsqueda de resultados de estudio histológico e imagen (de mastografía y/o ultrasonido), así como para conocer el seguimiento que se les dio a esas pacientes.

La captación de datos se llevará acabo recabando los siguientes datos.

- Nombre del paciente y número de expediente
- Edad
- Número de BJ y diagnóstico
- Número de CJ y diagnóstico

- Diagnóstico de imagen (mastografía y/o ultrasonido)
- Seguimiento clínico

**RESULTADOS**

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los casos de BAAF de glándula mamaria con los siguientes diagnósticos: "atipia citológica leve", "sospechoso" y "compatibles con", atendidos en el Hospital Juárez de México, entre el 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2007. Durante este lapso, se analizaron un total de 11,040 estudios citológicos en el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Juárez de México.

De los cuales se obtuvieron los siguientes datos (Tabla 1):

<b>ESTUDIOS CITOLÓGICOS ANALIZADOS EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO</b>	
2006	5,761
2007	5,279
<b>TOTAL</b>	<b>11,040</b>

**Tabla 1**

Posteriormente se capturaron los estudios de BAAF de glándula mamaria durante el periodo mencionado encontrándose un total de 385 casos. De los cuales se obtiene la siguiente información de los casos que no se incluyeron en el estudio (Tabla 2):

<b>CASOS NO INCLUIDOS EN EL ESTUDIO</b>	
INADECUADO	122
INFLAMACIÓN/CONDICION FIBROQUISTICA	158
FIBROADENOMA	34
CARCINOMA	17
SIN ALTERACIONES	18
<b>TOTAL</b>	<b>349</b>

**Tabla 2**



De los 385 casos de BAAF de glándula mamaria analizadas en el Hospital Juárez de México, se encontraron un total de 36 casos con diagnóstico de "atipia citológica leve", "compatible con" y "sospechosos". Se describen a continuación (Tabla 3):

<b>CASOS CAPTURADOS</b>	
ATIPIA CITOLÓGICA LEVE	7
SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD	2
COMPATIBLE CON CARCINOMA	11
COMPATIBLE CON FIBROADENOMA	13
COMPATIBLE CON CONDICIÓN FIBROQUÍSTICA	3
TOTAL	36

Tabla 3

De los 36 casos, 6 fueron eliminados del estudio por no encontrarse expediente, quedándonos un total de 30 casos, que se describen a continuación (Tabla 4):

<b>CASOS ESTUDIADOS</b>	
ATIPIA CITOLÓGICA LEVE	6
SOSPECHOSOS DE MALIGNIDAD	2
COMPATIBLE CON CARCINOMA	8
COMPATIBLE CON FIBROADENOMA	11
COMPATIBLE CON CONDICIÓN FIBROQUÍSTICA	3
TOTAL	30

Tabla 4

Para fines de análisis, los vamos a dividir en tres grupos: aquellos donde aunque no eran concluyentes, la sospecha era de una lesión benigna, el segundo grupo, los que se sospecha lesión maligna y el tercer grupo, aquellos que son la verdadera "zona gris" y que corresponden a los casos con diagnóstico de atipia citológica leve.

En el siguiente cuadro se presentan los casos con diagnóstico de compatible o sospechoso de lesión benigna, siendo un total de 14 casos:

CJ	EDAD	LADO	BAAF	Dx CLÍNICO O IMAGEN	Dx HISTOLOGICO	MANEJO
563-06	48	D	CFAM	M: B2	Phyllodes bajo grado	Quirúrgico
2581-06	43	I	CCFQ	M: B2 USG: CFQ	No tiene	CFQ
2635-06	60	I	CCFQ	M: B5	CaLob pleomórfico	R
2921-06	18	B	CFAM	M: B2	FAM	Quirúrgico
5528-06	35	D	CFAM	M: B2	No tiene	CFAM. USG de control
30-07	43	D	CFAM	M: B3	FAM	Quirúrgico
2220-07	36	D	FAM con atipia focal	M: B1	No tiene	SS
2545-07	32	D	CCFQ	M: B3	FAM	
2756-07	22	D	CFAM	No tiene	No tiene	SS
3174-07	45	I	CFAM	M: B3	No tiene	FAM
3409-07	42	D	CFAM	No tiene	Adenosis, Ectasia	
3951-07	49	B	CFAM	M: B4	CFQ bilateral	
4354-07	22	I	CFAM	No tiene	No tiene	SS
4593-07	41	I	CFAM	No tiene	No tiene	SS

CJ: citología Juárez. Dx: diagnóstico. I: izquierdo. D: derecho. B: bilateral. C: compatible. S: sospechoso. B: Birads. USG: ultrasonido. M: mastografía. FAM: fibroadenoma. CFQ: condición fibroquistica. CaC: carcinoma de conductos. CaIN: carcinoma in situ. CaLob: carcinoma lobulillar. R: radioterapia. Q: quimioterapia. SS: sin seguimiento

De este grupo con diagnóstico de compatible o sospechoso de lesión benigna, en 4 casos (28.5%) no hubo seguimiento por lo tanto se eliminaron del estudio. De los 10 casos restantes, el rango de edad fluctúa entre los 18 a los 60 años, con un promedio de 41 años; 5 de ellos se presentaron en la glándula mamaria derecha (50%), 3 casos del lado izquierdo (30%) y 2 casos de forma bilateral (20%).

De estos 10 casos, en 9 pacientes efectivamente se trato de una lesión benigna (90%) y sólo en 1 de ellos se trato de una lesión maligna (10%).

Este último caso fue revisado en forma especial. Se trata de una mujer de 60 años de edad, con mastografía B5 y citológico con diagnóstico de compatible con condición fibroquística, al reevaluar el citológico, se observan fragmentos de tejido adiposo y un grupo de células en las cuales no se puede valorar las características citológicas por mala técnica (tinción color azul) (Imagen 4 y 5).

Otro caso que fue revisado especialmente, es el de phyllodes: mujer de 48 años de edad con estudio de mastografía con B2 y citológico con diagnóstico de compatible con fibroadenoma, al revisar nuevamente la citología, existen dos grupos celulares que efectivamente corresponden a fibroadenoma, pero existe un tercer grupo de células, en las cuales se observa discreta hiperchromasia, con ligera sobreposición de sus núcleos, así como poca celularidad y donde sólo se observan elementos epiteliales, motivo por el cual se dio un diagnóstico de compatible con Fibroadenoma (Imagen 1-3).

En el siguiente cuadro se presentan los casos sospechosos de lesión maligna, siendo un total de 10 casos:

CJ	EDAD	LADO	BAAF	Dx CLÍNICO O IMAGEN	Dx HISTOLOGICO
186-06	54	I	CCaC	M: B3 USG: CFQ	Carcinoma medular
578-06	43	I	CCaC vs linfoma	M: B5	CaC
2523-06	45	I	CCaC	M: B4	CaC
2633-06	47	I	CCaC	M: B2	CaC
2719-06	50	D	CCaC	M: B4	CaC
362-07	43	D	Sm	No tiene	CaC
490-07	56	I	CCaC	M: B3 USG: normal	CaC
894-07	49	D	CCaC	M: B3	CaLob
3751-07	39	I	CCaC	M: B3	CaIN
4714-07	47	D	Células atípicas	M: B5 USG: absceso vs hematoma	Phyllodes maligno

CJ: citología Juárez. Dx: diagnóstico. I: izquierdo. D: derecho. B: bilateral. C: compatible. S: sospechoso. B: Birads. USG: ultrasonido. M: mastografía. FAM: fibroadenoma. CFQ: condición fibroquística. CaC: carcinoma de conductos. CaIN: carcinoma in situ. CaLob: carcinoma lobulillar. R: radioterapia. Q: quimioterapia. SS: sin seguimiento. Sm: sospechoso de malignidad

El rango de edad oscila entre los 39 a los 56 años, con un promedio de 47 años; de ellas, 6 casos corresponden al lado izquierdo (60%) y 4 casos (40%) del lado derecho. En todos los casos (100%) efectivamente se corroboró una lesión maligna.

De estos, se analizarán 2 casos; uno de ellos (CJ-2633-06), se trata de una mujer de 47 años de edad, con mastografía B2 y con citología compatible con carcinoma de conductos, en donde al reevaluar el citológico, se observa ligera sobreposición celular, así como discreto pleomorfismo nuclear y la cromatina comienza a observarse de forma granular, motivo por el cual se realizó un diagnóstico de "compatible con" (Imagen 6), y en el corte histológico

se corrobora el diagnóstico de carcinoma de conductos infiltrante, con suma de Scarff-Bloom-Richardson de 8, grado histológico 3 (Imagen 7).

El otro caso (CJ-3751-07), corresponde a una mujer de 39 años de edad, con mastografía B3 y un diagnóstico citológico de compatible con carcinoma de conductos, al reevaluar la citología, se observan grupos celulares inmersos en abundante tejido adiposo, pero con características de malignidad (Imagen 8), y donde el estudio histológico, se corrobora el diagnóstico de malignidad (Imagen 9).

En el siguiente cuadro se presentan los casos con diagnóstico de atipia citológica leve, con un total de 6 casos:

CJ	EDAD	LADO	BAAF	Dx CLÍNICO O IMAGEN	Dx HISTOLOGICO	MANEJO
3292-06	44	D	Atipia focal	M: B5	CaC	Cirugía. R y Q
3314-06	41	D	Atipia leve	M: B4	Phyllodes benigno	Cirugía
5616-06	56	I	ACL	M: B3	CFQ	Observación
843-07	44	I	ACL	M: B2 USG: CFQ	CaC	Cirugía
1600-07	57	D	ACL	USG normal	No tiene	SS
4500-07	24	D	ACL	USG: etiología a determinar	Adenoma tubular	Observación

CJ: citología Juárez. Dx: diagnóstico. I: izquierdo. D: derecho. B: bilateral. C: compatible. S: sospechoso. B: Birads. USG: ultrasonido. M: mastografía. ACL: atipia citológica leve. CaC: carcinoma de conductos. CaIN: carcinoma in situ. CaLob: carcinoma lobulillar. R: radioterapia. Q: quimioterapia. SS: sin seguimiento

De este grupo, en 1 caso no hubo seguimiento, por lo que se elimina del estudio. De los 5 casos restantes, el rango de edad se encuentra entre los 24 a los 56 años, con un promedio de 41 años; 3 (60%) son del lado derecho y 2 (40%) del izquierdo.

De estos 6 casos, los dos patólogos revisores examinaron las laminillas en forma independiente, valorando las características citológicas (descritas abajo), los resultados se muestran en la siguiente tabla:

<b>CUADRO DE SEGUNDA EVALUACIÓN DE LOS CASOS CON DIAGNÓSTICO INICIAL DE ATIPIA CITOLÓGICA LEVE Y CORRELACIÓN CON EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO</b>							
	<b>Celularidad</b>	<b>Tamaño celular</b>	<b>Cromatina</b>	<b>Nucléolo</b>	<b>Sobreposición</b>	<b>Cohesividad</b>	<b>Pleomorfismo</b>
<b><u>3292-06</u></b>							
Patólogo A	+++	+++	+	0	++	+	+
Patólogo B	++	++	++	0	++	+	++
<b><u>3314-06</u></b>							
Patólogo A	++	++	+	0	++	+	+
Patólogo B	++	+	++	0	++	+	++
<b><u>5616-06</u></b>							
Patólogo A	+	++	+	0	+	+	+
Patólogo B	+	+	+	0	++	+	+
<b><u>843-07</u></b>							
Patólogo A	+	++	+	0	++	+	++
Patólogo B	+	+	++	0	+	+	++
<b><u>1600-07</u></b>							
Patólogo A	+	+	+	0	+++	+	+
Patólogo B	+	+	+++	0	+	++	++
<b><u>4500-07</u></b>							
Patólogo A	++	+	++	0	++	+	+
Patólogo B	++	+	+	0	+++	+	++

CÉLULA	+	Poco celular
	++	Varios grupos celulares
	+++	Muy celular
TAMAÑO NUCLEAR	+	Igual a una célula ductal normal (2-3 linfocito)
	++	4-5 veces el tamaño de un linfocito
	+++	6 ó + de un linfocito
CROMATINA	+	Homogénea
	++	Granular fina
	+++	Grumos gruesos
NUCLEOLO	0	No se observa
	+	Aislados (< 10%)
	++	Algunos (10-50%)
	+++	Constante (> 50%)
SOBREPOSICIÓN	0	No se observa
	+	Focal
	++	Solo algunos grupos
	+++	Constante
COHESIVIDAD	+	Casi todos los grupos son cohesivos
	++	Varias células se desprenden de los grupos
	+++	Son raros los grupos y predominan las formas sueltas
PLEOMORFISMO	+	Forma casi constante
	++	Aisladas células con irregularidades en el tamaño y contorno
	+++	Marcada variabilidad en el tamaño y forma

De estos seis casos, dos de ellos tienen estudio histológico con un diagnóstico de malignidad, ambos del epitelio de los conductos.

El primer caso (CJ-3292-06), con estudio de imagen externo (mastografía B5) y el reporte de atipia focal, fue llevado a biopsia, donde se corroboró el diagnóstico de Carcinoma de conductos grado 1, razón por la cual en retrospectiva, las laminillas de citología no mostraban datos de atipia franca

(Imagen 10). Aunque en el segundo examen citológico, llamaron la atención que es una laminilla muy celular, con células grandes y la sobreposición de algunos grupos. No se observó nucleolo.

El caso CJ-843-07, con diagnóstico de atipia citológica leve por citología, con lo cual desde el inicio estaba indicado el estudio histológico, sin embargo la mastografía era Bi-rads 2 y el USG con diagnóstico de condición fibroquística, la paciente fue manejada como condición fibroquística durante cuatro meses, finalmente por insistencia de la paciente quien refería dolor y aumento del tamaño, fue llevada a biopsia excisional con estudio transoperatorio, donde se hizo el diagnóstico de Carcinoma de conductos, que en estudio definitivo tuvo una suma de Scarff-Bloom-Richardson de 7 (grado 2), al analizar nuevamente la laminilla de la BAAF, sólo llamaron la atención el aumento del tamaño celular, la sobreposición y el discreto pleomorfismo; al igual que el caso anterior no se observó nucleolo (Imagen 11 y 12).

El caso número CJ-3314-06 en el estudio histológico resulto un tumor Phyllodes (Imagen 14), en la BAAF llamaron la atención la celularidad, aumento en el tamaño celular y la sobreposición, cabe destacar que no se observaron células mesenquimatosas, y finalmente se trato de una lesión benigna, aunque el Bi-rads era 4 (Imagen 13).

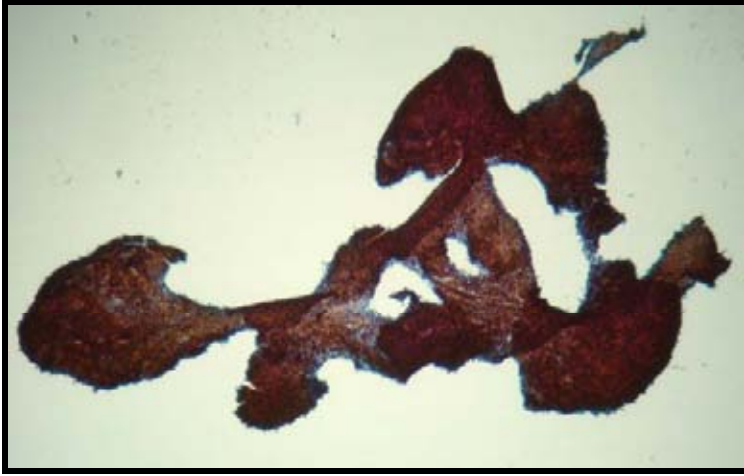
El caso 5616-06, a un patólogo le llamo la atención el tamaño y el otro observó sobreposición (Imagen 15), el resto, sin datos que sugirieran malignidad y efectivamente se trato de una lesión benigna (Condición Fibroquística) (Imagen 16), en una paciente con carga genética para Cáncer de mama.

El caso 4500-07, de una mujer de 24 años, con un ultrasonido con lesión de 3.9 cm de eje mayor, solo llamo la atención la celularidad, un fondo hemático y grupos con sobreposición (Imagen 17), en el estudio histológico, se trato de un adenoma (Imagen 18), en el que en retrospectiva el fondo hemático y la mala extensión del material dieron una apariencia de mayor tamaño nuclear y sobreposición como artificios.

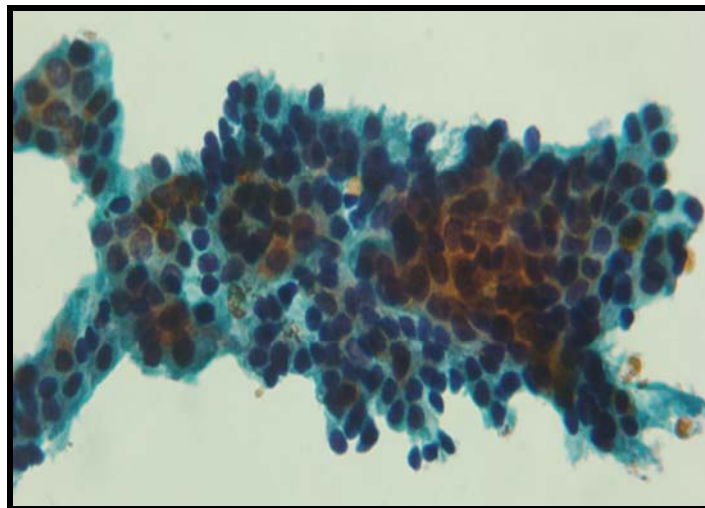
El caso 1600-07 (Imagen 19) sin seguimiento, ya que la paciente no regreso a consulta y no fue posible contactarla vía telefónica.



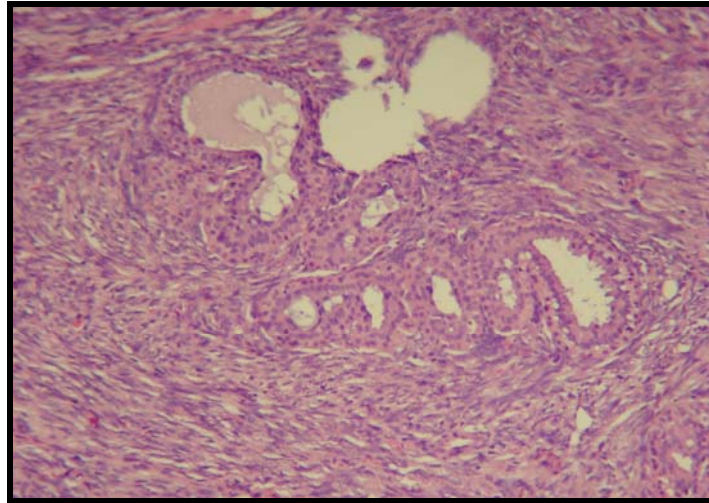
# PRESENTACIÓN DE IMÁGENES



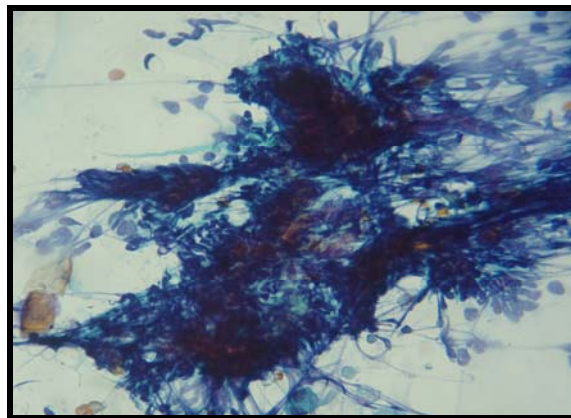
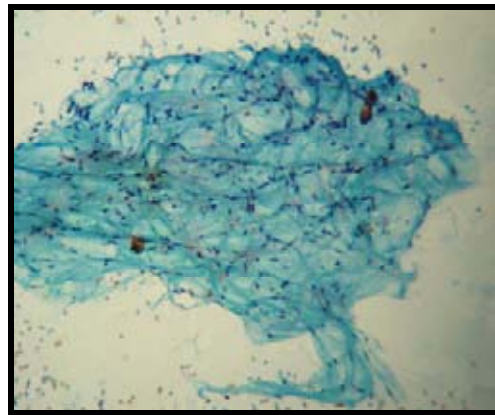
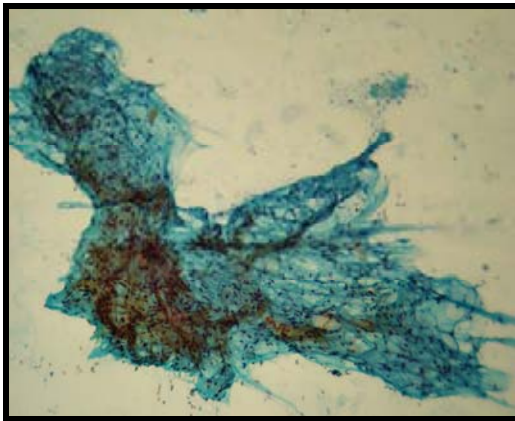
**Imagen 1.** Citología 563-06. Dos grupos celulares que semejan un fibroadenoma.



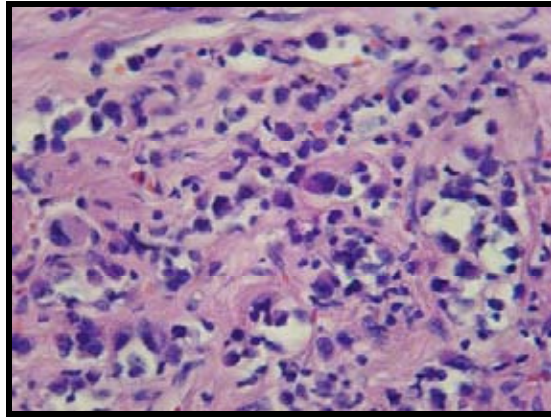
**Imagen 2.** Mismo caso que el anterior, donde se observa este grupo de células epiteliales, con discreta hiper cromasia y ligera sobreposición de los núcleos, características no habituales en un fibroadenoma. Motivo por el cual se diagnosticó como "compatible con".



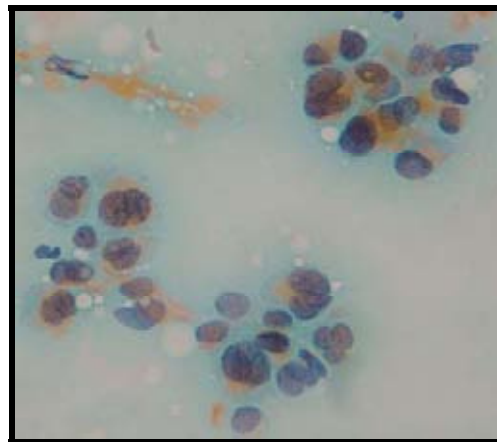
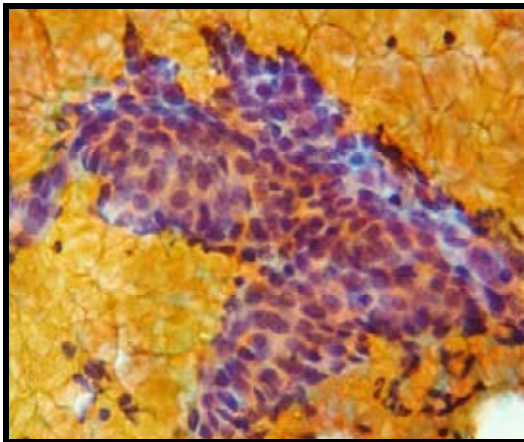
**Imagen 3.** Biopsia 2253-06. Diagnóstico de Tumor phyllodes de bajo grado.



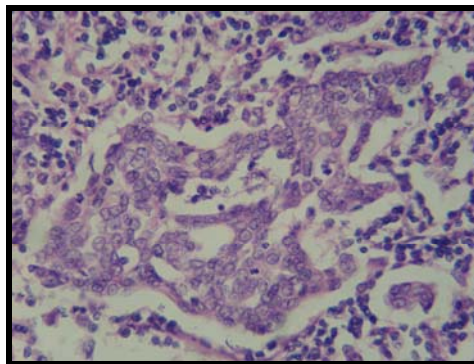
**Imagen 4.** Citología 2635-06. Fragmentos de tejido adiposo. Así mismo se observa la mala tinción de la laminilla (color azul).



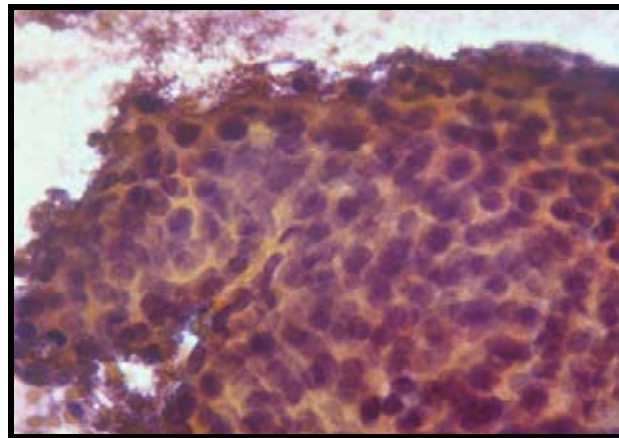
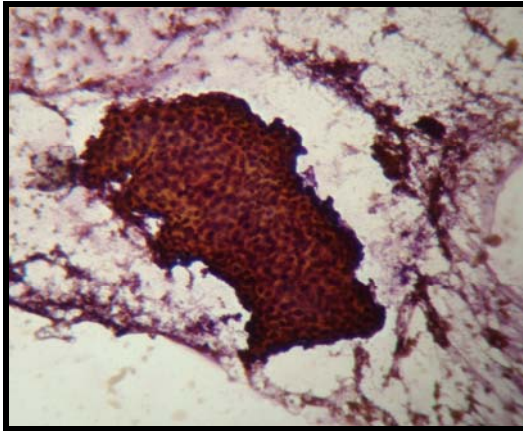
**Imagen 5.** Biopsia 7936-06. Mismo caso que el anterior, donde se observan células epiteliales neoplásicas malignas, con diagnóstico de Carcinoma Lobulillar pleomórfico.



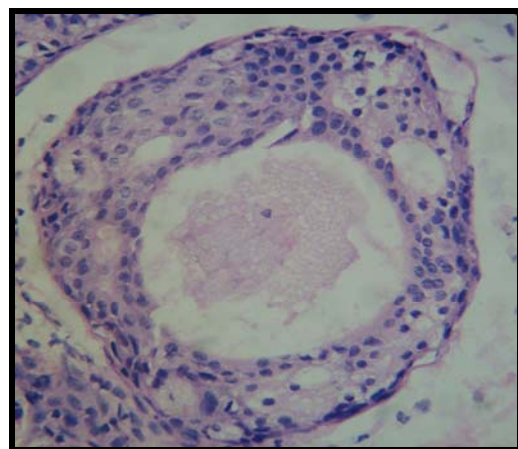
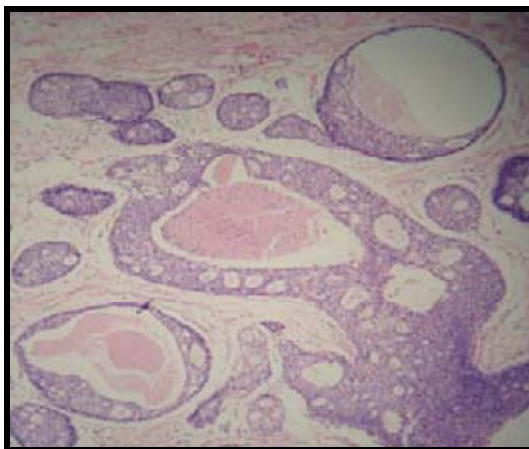
**Imagen 6.** Citología 2633-06. Recuadro izquierdo: Grupo de células epiteliales sin atipia ni pleomorfismo. Recuadro del lado derecho: células con sobreposición, discreto pleomorfismo nuclear y cromatina granular.



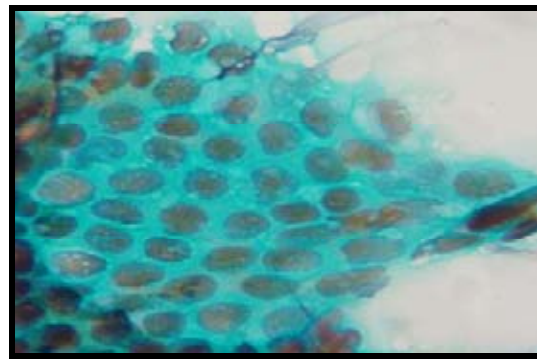
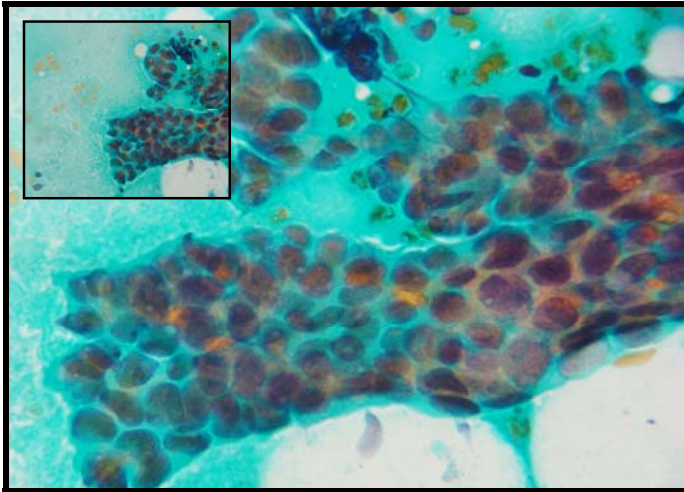
**Imagen 7.** Biopsia 3730-06. Mismo caso que el anterior, donde se corrobora el diagnóstico de Carcinoma de conductos infiltrante, grado histológico 3.



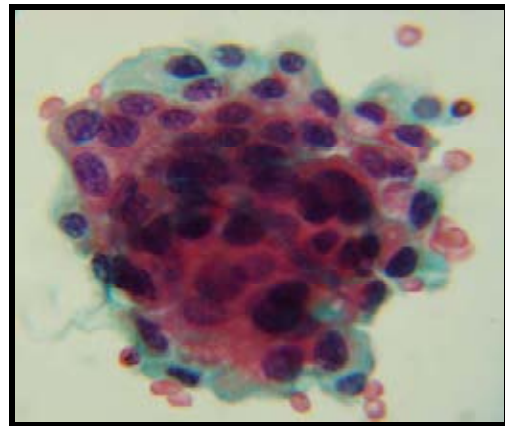
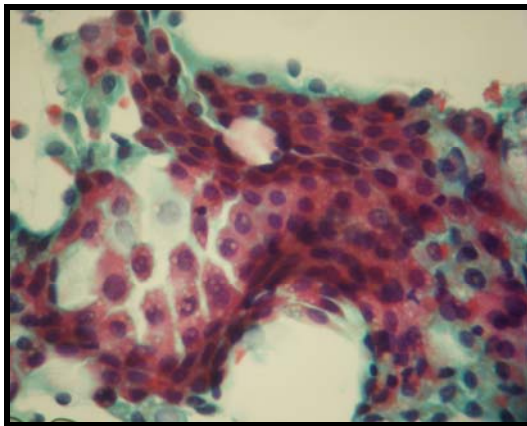
**Imagen 8.** Citología 3751-07. Abundante tejido adiposo rodeando los grupos celulares, pero a mayor aumento, se observa ligero pleomorfismo nuclear e hiper cromasia.



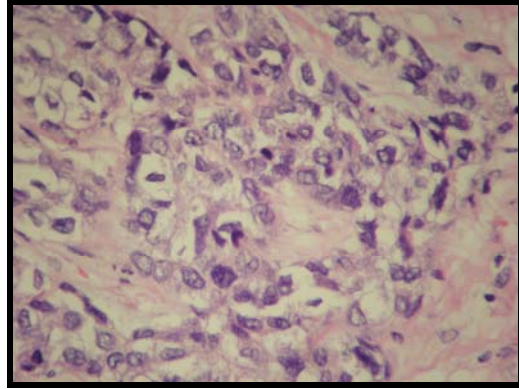
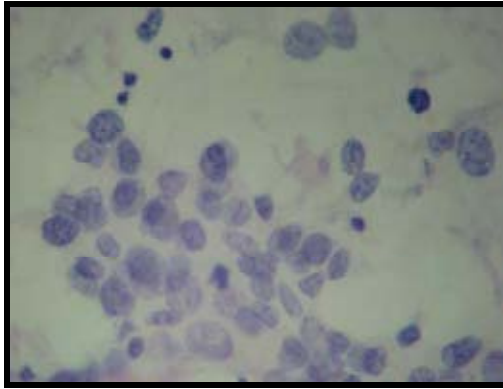
**Imagen 9.** Biopsia 4936-07. Mismo caso que el anterior, donde se corrobora el diagnóstico de carcinoma de conductos in situ grado III.



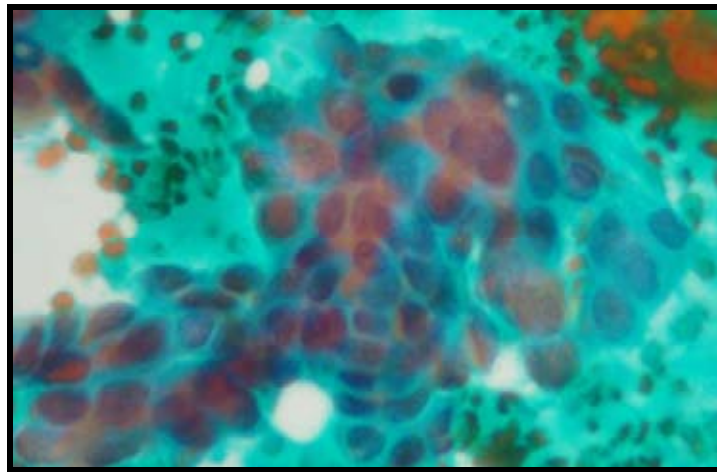
**Imagen 10.** Citología 3292-06. Muestra hipercelular, con aumento en el tamaño de sus núcleos, comparado con el tamaño de un linfocito (recuadro), así como sobreposición de los mismos. Cuadro de abajo: semeja fibroadenoma.



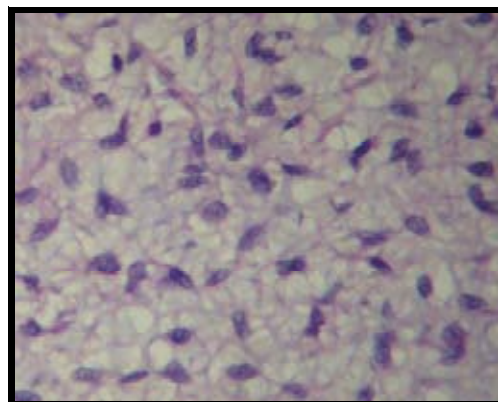
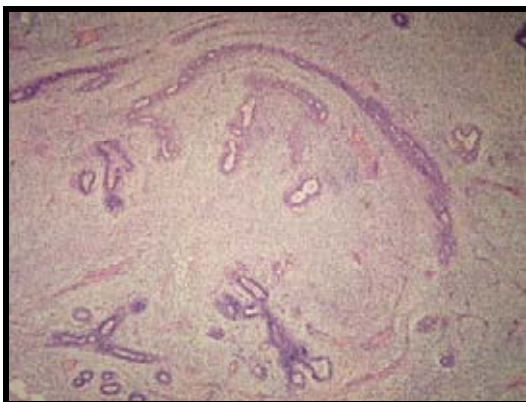
**Imagen 11.** Citología 843-07. Se observa aumento en el tamaño celular, así como discreto pleomorfismo. No se observa nucleolo.



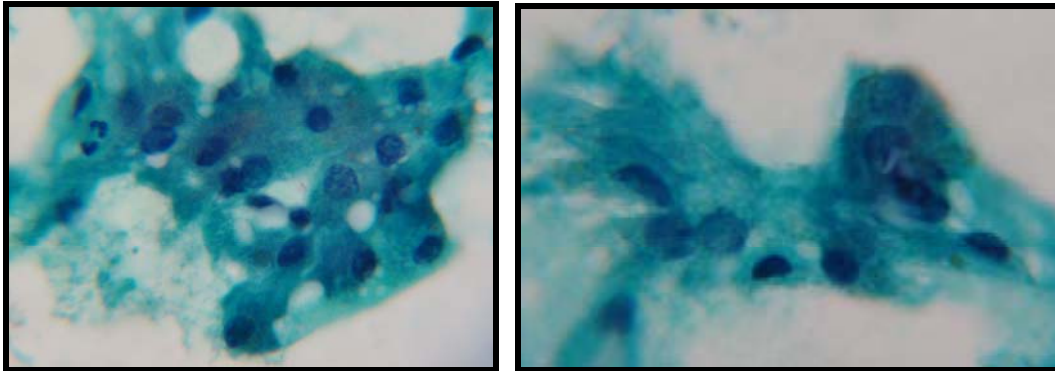
**Imagen 12.** Biopsia 4258-07. Mismo caso que la citología anterior, donde se corrobora el diagnóstico de Carcinoma de conductos, grado histológico II.



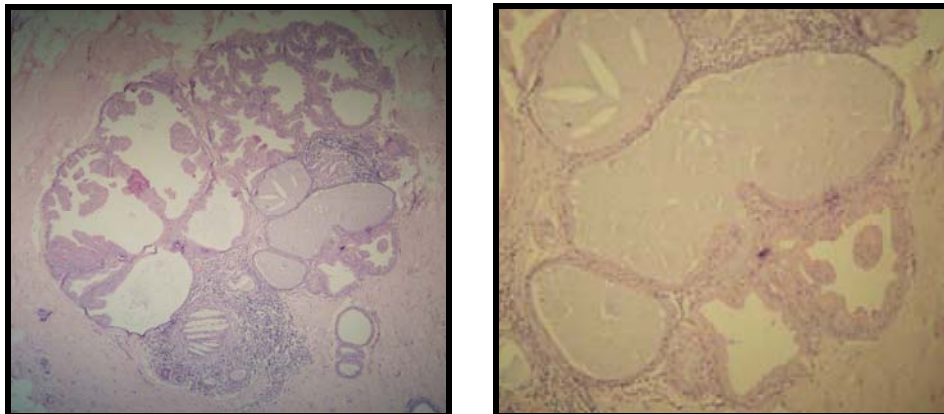
**Imagen 13.** Citología 3314-06. Grupo de células que muestran aumento de la celularidad, así como en el tamaño de los núcleos y ligera sobreposición de los mismos.



**Imagen 14.** Biopsia 6454-06. Caso que citología anterior, donde se muestra un tumor phyllodes histológicamente benigno.

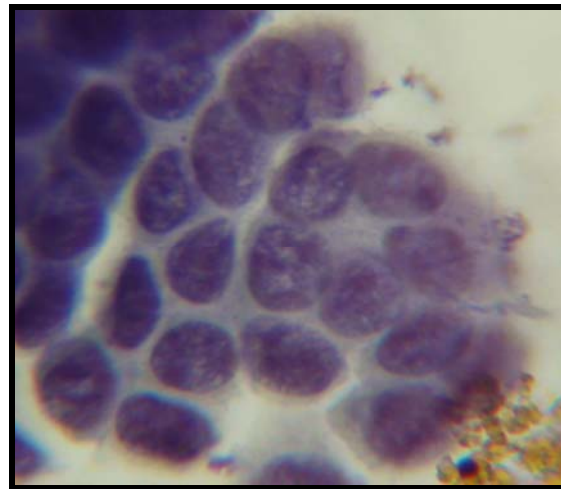
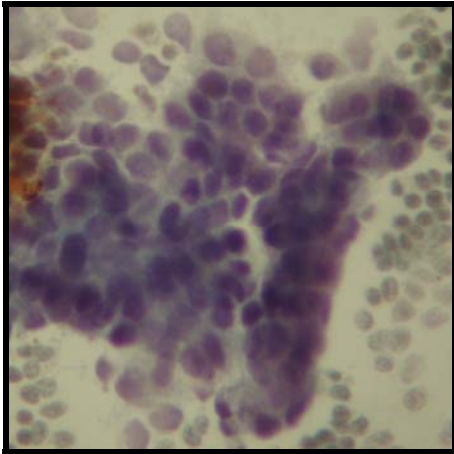


**Imagen 15.** Citología 5616-06. Dos grupos celulares, donde se observa aumento en el tamaño de los núcleos y la ligera sobreposición de los mismos.

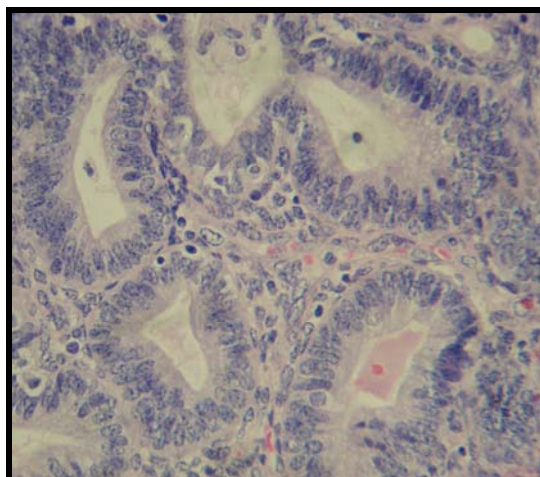


**Imagen 16.** Biopsia de la citología anterior, donde se observan características propias de una condición fibroquística.

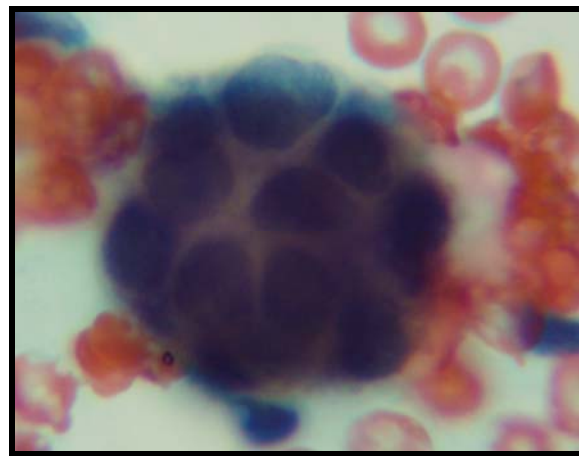
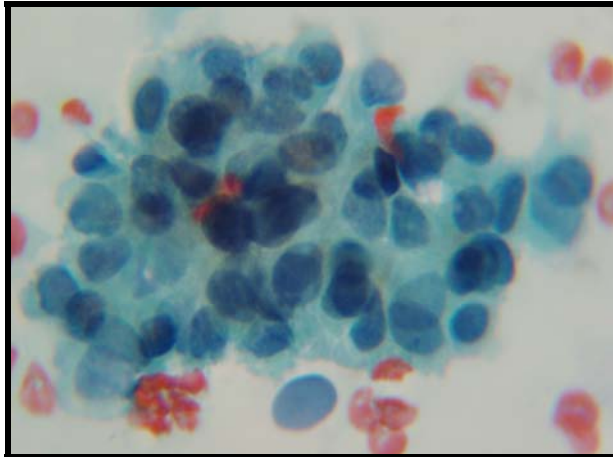




**Imagen 17.** Citología 4500-07. Fondo hemático, donde se observan grupos celulares con aumento en la celularidad y ligera sobreposición de los núcleos.



**Imagen 18.** Biopsia 1568-08. Biopsia del caso anterior, con diagnóstico de adenoma.



**Imagen 19.** Citología 1600-07. Grupo celular donde se observa sobreposición y aumento en el tamaño nuclear y a mayor aumento la presencia de cromatina gruesa.

**DISCUSIÓN  
Y  
CONCLUSIONES**

El grupo en el que el diagnóstico fue "compatible o sospechoso de malignidad" éste fue corroborado en el 100% de los casos. Desde el punto de vista citológico, la mayoría eran muestras muy celulares, con sobreposición, algunos con nucléolo o incluso con aspecto plasmocitoide. Aunque no todas las características estaban presentes en las laminillas y los datos de atipia eran focales, sutiles y/o combinados con grupos de células no atípicas; así como también había artificios por extendido, por fijación, con sangre ó por mala tinción. La sospecha de malignidad en la mayoría fue apoyada por la exploración física y en 4 de ellos por una mastografía anormal con B4 ó B5.

En el caso diagnosticado como "tumor phyllodes", el estudio histológico tenía un reporte de BAAF con "células atípicas", ya que por su gran tamaño, por ser poligonales ó fusiformes y poco cohesivas hicieron sospechar que no se trataba de células de estirpe epitelial.

En el grupo de "lesiones sospechosas o compatibles con lesión benigna", de 14 casos, 4 no tuvieron seguimiento, de los 10 restantes, en 9 de ellos se corroboró una lesión benigna, y sólo en 1 fue maligno. En los nueve que se comprobó que se trato de una lesión benigna, el diagnóstico de "compatible" fue dado por que el material era muy escaso, o con artificios por extendido. Pero en general, este grupo no mostraba datos citológicos de atipia, aún en el caso número CJ-2635-06 que en el estudio histológico resulto ser un carcinoma lobulillar pleomórfico, al revisar nuevamente las laminillas de citología se observaron artificios por tinción y el material muestreado correspondía a tejido fibroadiposo, lo que se asume como error por el muestreo y no por el diagnóstico citológico.

El último grupo, el de diagnóstico de "atipia citológica leve ó focal", 40% casos correspondió en el estudio histológico a una lesión maligna y 60% a lesiones benignas. Estos resultados muestran concordancia con lo reportado en la literatura, donde en un estudio de 64 casos con diagnóstico de atipia citológica, solo se realizó estudio histológico en 38 de ellos, de los cuales 37% correspondió a lesiones malignas y 63% a benignas. Esto confirma que el diagnóstico de atipia es clínicamente significativo por su asociación con una alta probabilidad de malignidad, No existen criterios morfológicos para diferenciar entre lesiones benignas y malignas en los casos diagnosticados con atipia, pero como se observó en nuestro estudio la característica más llamativa fue la sobreposición y en segundo término, la celularidad aumentada, el incremento en el tamaño nuclear y el discreto pleomorfismo, sin la presencia de nucléolos prominentes. Por lo anterior, se recomienda que ante una BAAF de glándula mamaria con diagnóstico de atipia, debe ser evaluada adicionalmente con el estudio histológico.

Por otra parte, debemos hacer hincapié en que el término de atipia citológica no debe ser usado en forma indiscriminada y reservarse únicamente para un pequeño grupo de casos con características citológicas muy específicas.

Con lo anterior, concluimos lo siguiente:

- a. Cuando una BAAF tiene diagnóstico de sospechoso o compatible con malignidad, en nuestro hospital el 100% se comprobó como lesión maligna
- b. Si el diagnóstico es de compatible con lesión benigna, en el 90% (reajustada la cifra y eliminados los casos sin seguimiento), se trata de una lesión benigna y sólo el 10% resultó una lesión maligna.
- c. Deben aplicarse los siguientes parámetros: diagnóstico clínico, diagnóstico de estudio de imagen (mastografía y/o ultrasonido) y la BAAF. Si alguno de ellos es sospechoso de malignidad es mejor realizar el estudio histológico
- d. En nuestro estudio, la mayoría de los casos con diagnóstico de atipia citológica leve corresponden a una lesión benigna, y en un 40% se trató de una lesión maligna aún sin datos citológicos tradicionalmente descritos como de atipia como son, nucléolo y aspecto plasmocitoide
- e. Por lo anterior, se sugiere estudio histológico en **TODAS** las pacientes con diagnóstico de atipia citológica leve, aún con estudio de imagen con diagnóstico de lesión benigna
- f. Por último, debemos tanto las áreas clínicas como los laboratorios de citología encaminar constantemente nuestros esfuerzos a disminuir los artificios en el material de las BAAF, ya que pueden dar falsos positivos o falsos negativos.

# BIBLIOGRAFÍA

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Al-Kaisi N. The spectrum of the "gray zone" in breast cytology. A review of 186 cases of atypical and suspicious cytology. *Acta Cytol.* 1994; 38(6): 898-908.
2. Ancona N, De Larios NM. La biopsia por aspiración con aguja fina en glándula mamaria: diagnóstico citológico y concordancia histológica y clínica. *Rev Hosp. Gral Dr. Manuel Gea González.* 200; 5: 79-84.
3. Angeles A. Biopsia por aspiración con aguja delgada. 1994: 9-11.
4. Bak M, Szabó E, Mandoky L. The "gray zone" in fine needle aspiration cytology of the breast. *Magy Seb.* 2005; 58(1): 3-7.
5. Carrillo JF, Mendivil MF, Dominguez JR. Accuracy of combined clinical findings and fine needle aspiration cytology for the diagnosis in palpable breast tumors. *Rev Invest Clin.* 1999; 51: 333-339.
6. Chaiwun B, Sukhamwang N, Lekawanvijit S. Atypical and suspicious categories in fine needle aspiration cytology of the breast: histological and mammographical correlation and clinical significance. *Singapore Med J.* 2005; 46(12): 706-709.
7. Deb RA, Matthews P, Elston CW. An audit of "equivocal" (C3) and "suspicious" (C4) categories in fine needle aspiration cytology of the breast. *Cytopathology.* 2001; 12(4): 219-26.
8. Kaminsky DB. Aspiration biopsy in the context of the new medicare fiscal policy. *Acta Cytol.* 1984; 28: 333-336.
9. Kanhoush R, Jorda M, Gomez-Fernandez C. "Atypical" and "suspicious" diagnosis in breast aspiration cytology. *Cancer.* 2004; 102(3): 164-7.
10. Koss G. Leopold. Koss' Diagnostic Cytology and its histopathologic bases. Fifth edition. Volume II. 2006: 1081-1089.
11. Kumar V. Patología estructural y funcional. 7a edición. 2006: 1124-1134.
12. Klatt EC. Atlas de Patología. 2006: 334-335.
13. Lannin DR, Silverman JF, Walker C. Cost effectiveness of the needle biopsy of the breast. *Ann Surg.* 1986; 203: 474-480.
14. Lim JC, Al-Masri H, Salhadar A, Xie HB. The significance of the diagnosis of atypia in breast fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2004; 31(5): 285-8.
15. Martin HE, Ellis EB. Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg.* 1930; 92: 169-181.
16. Moore KL. Anatomía con orientación clínica. 3ª edición. 1993: 47-51.
17. Mulford DK, Dawson A. Atypia in fine needle aspiration cytology of nonpalpable and palpable mammographically detected breast lesions. *Acta Cytol.* 1994; 38(1): 9-17.

18. Ozkara SK, Ustun MO, Paksoy N. The gray zone in breast fine needle aspiration cytology. How to report on it?. *Acta Cytol.* 2002; 46(3): 513-8.
19. Padilla AL. *Atlas de Histología.* 3ª edición. 2006: 194-198.
20. Peterse JL, Koolman-Schellekens MA, van de Peppel-van de Ham T. Atypia in fine needle aspiration cytology of the breast: a histologic follow-up study of 301 cases. *Semin Diagn Pathol.* 1989; 6(2): 126-134.
21. Prasad Sachin N, Houserkova Dana. A comparison of mammography and ultrasonography in the evaluation of breast masses. *Biomed Pap Med.* 2007; 151 (2): 315-322.
22. Rosai and Ackerman's. *Breast. Surgical Pathology.* Ninth Edition. Volume two. 2004: 1763-1794.
23. Shahla M. Diagnostic terminology in fine needle aspiration biopsy of the breast: redefining the term "atypia". *Cancer Cytopathology.* 1999; 87(1): 1-4.
24. Simsir A, Waisman J, Cangiarella J. Fibroadenomas with atypia: a causes of under and overdiagnosis by aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol.* 2001; 25(5): 278-84.
25. Sneige N. Fine-needle aspiration of the breast: A review of 1,995 cases with emphasis on diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol.* 1993; 9: 106-112.
26. Stacey E. Mills. *Histology for Pathologists.* Third Edition. 2007: 57-71.
27. Stanley MW, Tani EM, Skoag L. Fine needle aspiration of fibroadenomas of the breast with atypia: a spectrum including cases that cytologically mimic carcinoma. *Diagn Cytopathol.* 1999; 6: 375-382.
28. Svante R. Fine needle biopsy cytology of breast lesions. *Adv Anat Pathol.* 2005; 12(5): 233-45.
29. Taye AA, Gemechu T. Fine needle aspiration cytology of breast lesions: a clinicocytologic review of 1211 cases. *Ethiop Med J.* 1998; 36 (4): 219-25.
30. Zajdela A, Ghossein NA, Pillaron JP, Ennuyer A. The value of aspiration cytology in the diagnosis of breast cancer: Experience at the Foundation Curie. *Cancer.* 1975; 35: 499-506.