

Original

Carcinoma cribiforme infiltrante de la mama: aspectos citológicos

I. Barredo Santamaría, J.J. Burgos Bretones, A. García Riego y J.M. Rivera-Pomar

Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Cruces,

Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas de la Universidad del País Vasco, Baracaldo, Vizcaya.

SUMMARY

Background: The cytological features of a classical form of cribriform breast carcinoma in fine needle aspiration cytology (FNAC) smears are described. Patients and methods: Four cases were studied and a detailed cytohistologic correlation was made in all of them. Results: Characteristic cytological features consisted of the presence of round lumina or spheroid "holes" lacking stained content and resembling the cribriform pattern seen in histological sections. These structures were visible in the abundant tridimensional cell clusters, especially in those of greater thickness when stained by Giemsa. Abundant isolated epithelial neoplastic cells could also be found. Nuclear grade was generally low or moderate. Conclusions: Cytological diagnosis of cribriform breast carcinoma must be taken into account when the features described above are present in lesional smears obtained by FNAC. Cytological diagnosis is most useful in these cases because this type of carcinoma is normally associated with a very good prognosis. Rev Esp Patol 1999; 32(4): 529-533.

Key words: Breast - Carcinoma - Cribriform - Diagnosis - Cytology - FNAC

RESUMEN

Planteamiento: Se describen las características citológicas de las muestras de punción aspiración con aguja fina del carcinoma cribiforme infiltrante clásico de la mama. Pacientes y métodos: Se estudian cuatro casos y se establece la correlación citohistológica en cada uno de ellos. Resultados: Los hallazgos citológicos característicos consisten en la aparición de luces o huecos esferoideos carentes de contenido tingible, que remedan el patrón cribiforme de la histología. Estas estructuras son visibles en los numerosos grupos celulares tridimensionales, especialmente en los de mayor grosor y con la tinción de Giemsa. También existen abundantes células epiteliales sueltas. El grado nuclear es generalmente bajo o moderado. Conclusiones: El diagnóstico citológico debe sospecharse en el frotis cuando se observen las características descritas. La utilidad del diagnóstico citológico es que se trata de un tumor asociado a un pronóstico muy bueno. Rev Esp Patol 1999; 32(4): 529-533.

Palabras clave: Mama - Carcinoma - Cribriforme - Diagnóstico - Citología - PAAF

INTRODUCCIÓN

El carcinoma cribiforme infiltrante de la mama es un tipo de carcinoma invasor bien diferenciado (1-4) descrito por primera vez por Page y cols. en 1983 (1).

Existen pocos artículos publicados acerca de los hallazgos citológicos en este tipo de tumores. Phillipson y Ostrzega (5) describieron por primera vez las características citológicas en la punción aspiración con aguja fina de un caso de carcinoma cribiforme infiltrante con

células gigantes *osteoclasto-like*. Estos autores sugieren considerar este diagnóstico cuando se observan células epiteliales malignas de grado bajo a moderado, así como numerosas células gigantes benignas.

Lilleng y cols. (6) describieron las características citológicas del carcinoma ductal cribiforme *in situ* en la punción aspiración con aguja fina de tres casos. Observaron unas extensiones con fondo limpio o ligeramente hemorrágico, con células tumorales regulares dispuestas en estructuras tridimensionales, en las cuales ocasionalmente aparecían células tumorales bordeando luces centrales.

El objeto de este artículo es describir los hallazgos citológicos en cuatro casos de carcinoma cribiforme infiltrante de la mama.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han revisado las extensiones citológicas de la punción aspiración con aguja fina de cuatro casos de carcinoma cribiforme infiltrante clásico. Hemos considerado como tales a aquellos tumores en que todo o la mayor parte del componente invasor muestra un patrón cribiforme.

Caso 1

Mujer de 63 años de edad a la que se realiza cuadrantectomía y limpieza axilar por un tumor en el cuadrante supero-externo de la mama derecha, que macroscópicamente está bien delimitado y mide 2,5 cm. El estudio histológico muestra un carcinoma infiltrante de patrón cribiforme en la totalidad del tumor (Fig. 1). Cuatro años después se encuentra bien y libre de tumor.

Caso 2

Mujer de 67 años de edad con tumoración en la línea intercuadrántica superior de la mama izquierda. Se realiza cuadrantectomía y limpieza axilar. Macroscópicamente el tumor está bien definido y mide 1 cm. Microscópicamente corresponde a un carcinoma cribiforme infiltrante puro. Cuatro años antes se extirpó un tumor en la mama contralateral diagnosticado de carcinoma ductal infiltrante, sin especificación de variante. No se observa recidiva tumoral ni enfermedad metastásica tres años después.

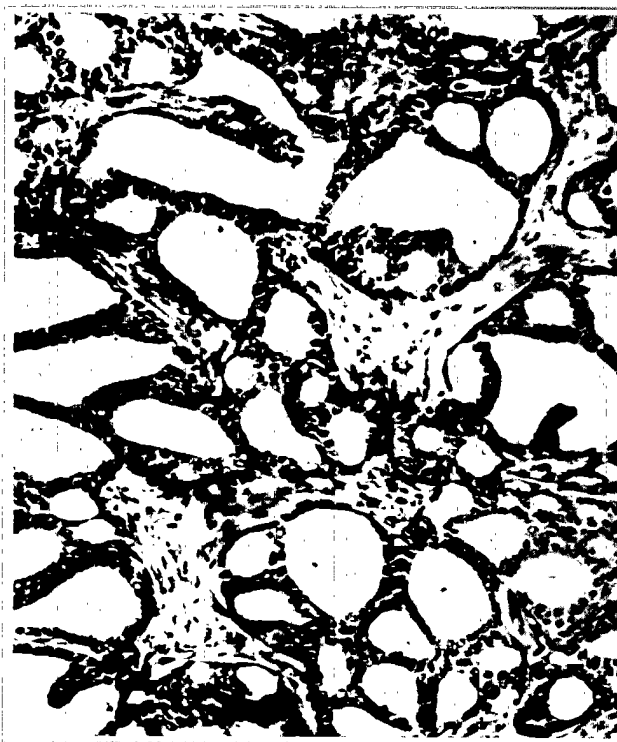


Figura 1. Caso 1: carcinoma cribiforme infiltrante. El patrón histológico es similar al del carcinoma intraductal cribiforme (HE, original $\times 125$).

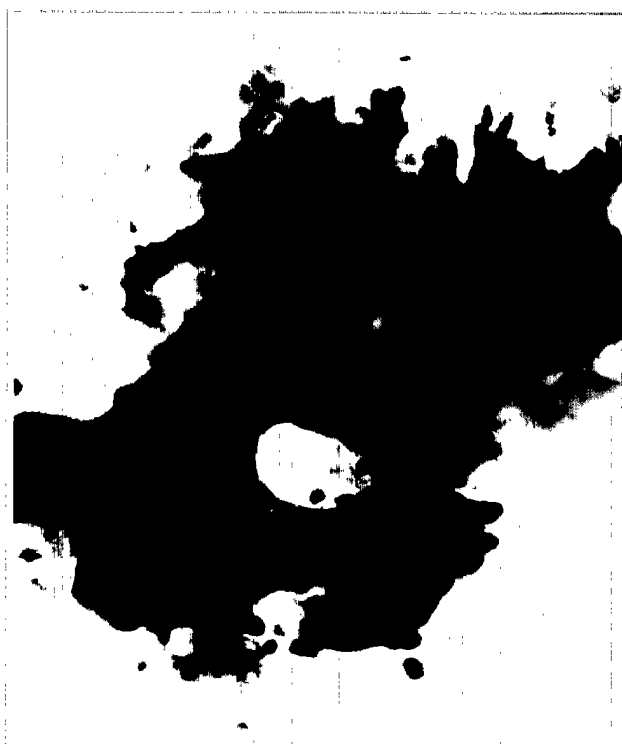


Figura 2. Caso 2: PAAF. El patrón cribiforme es reconocible por la formación de huecos entre masas de células cohesivas (Giemsa, original $\times 250$).

Caso 3

Mujer de 45 años de edad que presenta una tumoración en el cuadrante supero-externo de la mama izquierda. Se realiza cuadrantectomía y limpieza axilar. El tumor mide 1,5 cm y está bien delimitado. Histológicamente se observa un patrón cribiforme y numerosas células *osteoclasto-like* en el estroma. Seis años después la paciente se encuentra libre de tumor o enfermedad metastásica.

Caso 4

Mujer de 44 años con tumoración en el cuadrante infero-externo de la mama derecha. Se realiza cuadrantectomía y limpieza axilar. Macroscópicamente se observa un nódulo de 1 cm. Microscópicamente, el 75% del tumor muestra un patrón invasor de tipo cribiforme, siendo el 25% restante de tipo coloide. Hay infiltración tumoral metastásica en una de las 16 adenopatías axilares. Siete meses después se encuentra bien y libre de enfermedad.

En todos los casos se realizó punción aspiración con aguja fina previa a la intervención quirúrgica. Las extensiones citológicas se tiñeron con las tinciones de Papanicolaou y Giemsa.

RESULTADOS

Todas las pacientes son mujeres, con edades comprendidas entre los 44 y 67 años. Todos los tumores están bien delimitados, con un diámetro entre 1 y 2,5 cm. En todos los casos se realizó cuadrantectomía y limpieza axilar. Sólo se observa metástasis ganglionar en una de las 16 adenopatías axilares en el caso 4. Microscópicamente, tres de los tumores (casos 1, 2 y 3) muestran un patrón cribiforme infiltrante en el 100% del tumor. Uno de ellos (caso 4) tiene un patrón cribiforme infiltrante en el 75% del tumor, y en el resto es un carcinoma coloide. En el caso 3 se ven además numerosas células gigantes *osteoclasto-like* en el estroma.

En todos los casos se estableció el diagnóstico inicial citológico de carcinoma ductal.

Las extensiones son hipercelulares, con numerosas agrupaciones celulares tridimensionales, algunas de gran tamaño y de bordes ramificados. En estas agrupa-



Figura 3. Caso 4: PAAF. Células tumorales sueltas con moderada atipia (Papanicolaou, original $\times 400$).

ciones tridimensionales se observan, de forma característica, luces o huecos esféricos de tamaño variable, en cuyos márgenes las células tumorales aparecen más o menos aplanadas o dispuestas más ordenadamente. La luz de estos huecos es ópticamente vacía, tanto en la tinción con Papanicolaou como con Giemsa. Estas formaciones siempre son más patentes con la tinción de Giemsa (Fig. 2). También se observan numerosas células epiteliales tumorales sueltas. El grado nuclear es bajo o moderado en todos los tumores estudiados (Fig. 3). En el caso 3 aparecen además numerosas células histiocitarias mononucleadas y células gigantes multinucleadas *osteoclasto-like* (Fig. 4). En el caso 4 también se observa material mucoide.

DISCUSIÓN

El carcinoma cribiforme infiltrante es una variante de carcinoma ductal infiltrante, bien diferenciada arquitectural, citológica, ultraestructural y funcionalmente (1-4). Se caracteriza por una arquitectura compleja, con un patrón de crecimiento cribiforme en el componente in-



Figura 4. Caso 3. PAAF. Célula gigante multinucleada *osteoclasto-like* (Papanicolaou, original $\times 400$).

vasor similar al del carcinoma intraductal cribiforme (2, 3). El grado nuclear es generalmente bajo o moderado (3). Los estudios ultraestructurales revelan un alto grado de diferenciación (3, 4).

El carcinoma cribiforme infiltrante clásico comprende aquellos tumores en que todo o la mayor parte del componente invasor muestra un patrón cribiforme (3). Otros autores incluyen también a tumores que muestran, además de las estructuras cribiformes infiltrantes, elementos tubulares, en una proporción inferior al 50% para estos últimos según Page y cols. (1) e inferior al 75% según Rosen (2). Los tumores con mayor porcentaje de elementos tubulares se clasifican como carcinoma tubular.

El carcinoma cribiforme mixto comprende a los tumores en que más del 50% del componente invasor tiene patrón cribiforme y el resto del tumor muestra áreas de carcinoma invasor menos diferenciadas (1). Venable y cols. (3) incluyen en la categoría mixta a cualquier tumor en que aparezca un patrón cribiforme, y hacen una subdivisión según el componente cribiforme constituya más o menos del 50% del componente invasor.

El pronóstico del carcinoma cribiforme infiltrante clásico es excelente, muy similar al del carcinoma tubu-

lar (1, 3). El pronóstico del carcinoma cribiforme infiltrante mixto también es significativamente mejor que el del carcinoma ductal infiltrante común.

Las características citológicas del carcinoma cribiforme infiltrante sólo han sido descritas por Phillipson y Ostrzega (5) en un caso de carcinoma cribiforme infiltrante con células gigantes *osteoclasto-like*. Los autores describen unas extensiones con numerosos grupos, monocapas, agregados laxos y células epiteliales sueltas, con una ligera variación en el tamaño y la forma de los núcleos, así como con células histiocíticas mononucleares y células gigantes multinucleadas. En ningún momento estos autores aluden a la presencia de luces o huecos esféricos en los grupos tridimensionales, que de forma tan constante y característica hemos encontrado en nuestros casos. El caso 3 de nuestra serie también muestra células gigantes *osteoclasto-like*.

Lilleng y cols. (6) han descrito los aspectos citológicos de la contrapartida *in situ* del carcinoma cribiforme infiltrante. En sus casos, las extensiones citológicas muestran agrupaciones ductales tridimensionales, con células tumorales bordeando luces centrales, de forma bastante similar al patrón cribiforme en la histología; hay pocas células tumorales sueltas y no se ve mioepitelio; el fondo es limpio o ligeramente hemorrágico, sin necrosis; las células tumorales son uniformes y de bajo grado.

En todos nuestros casos se encuentran luces, o mejor dicho huecos esferoideos ópticamente vacíos, que se observan básicamente en las agrupaciones celulares tridimensionales, de forma similar a las descritas en el carcinoma cribiforme *in situ*. Estas formaciones son difíciles de apreciar cuando el frotis es muy delgado. El grado nuclear en ambos casos puede ser bajo o moderado. Sin embargo, a diferencia de lo descrito en el carcinoma cribiforme *in situ*, en los carcinomas cribiformes infiltrantes se observan numerosas células atípicas sueltas.

Por último, se puede plantear el diagnóstico diferencial del carcinoma cribiforme infiltrante con el carcinoma adenoide quístico. Aunque el carcinoma adenoide quístico de la mama es una neoplasia morfológicamente heterogénea (2), consideramos que éste y el carcinoma cribiforme infiltrante son entidades separadas. El carcinoma adenoide quístico se caracteriza por poseer un componente adenoide cribiforme y un componente cilindromatoso o pseudoglandular, que consiste en material de membrana basal y que se puede evidenciar mediante la tinción inmunohistoquímica para laminina o por examen

ultraestructural (2-4). También es característica la demostración de dos tipos de mucina: mucopolisacáridos ácidos en los pseudoquistes y mucopolisacáridos neutros en las luces glandulares verdaderas (1, 3). El diagnóstico citológico del carcinoma adenoide quístico de la mama se establece, al igual que con el mismo tumor en las glándulas salivales (7), mediante la demostración de glóbulos esféricos de material acelular homogéneo y metacromático con Giemsa, rodeados por células epiteliales pequeñas y uniformes. En el carcinoma cribiforme las luces o huecos esferoides siempre aparecen ópticamente vacíos y carentes de todo material metacromático.

Desde el punto de vista citológico, el patrón cribiforme descrito puede verse en otros carcinomas ductales, sin embargo es sugestivo de carcinoma cribiforme solamente cuando existe una gran regularidad y escasa atipia celular.

En resumen, el carcinoma cribiforme infiltrante de la mama se asocia a un excelente pronóstico, por lo que es importante su identificación. Desde el punto de vista citológico se puede sugerir este diagnóstico cuando se observen numerosos grupos tridimensionales con luces

o huecos esferoides que revelan el aspecto cribiforme, así como células atípicas sueltas, con grado nuclear bajo o moderado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Page DL, Dixon JM, Anderson TJ y cols. *Invasive cribriform carcinoma of the breast*. *Histopathology* 1983; 7: 525-536.
2. Rosen PP. *Rosen's Breast Pathology*. Lippincott-Raven. Philadelphia 1996; 465-481.
3. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. *Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: A distinctive clinicopathologic entity*. *Hum Pathol* 1990; 21: 333-338.
4. Wells CA, Ferguson DJP. *Ultrastructural and immunocytochemical study of a case of invasive cribriform breast carcinoma*. *J Clin Pathol* 1998; 41: 17-20.
5. Phillipson J, Ostrzega N. *Fine needle aspiration of invasive cribriform carcinoma with benign osteoclastlike giant cells of histiocytic origin. A case report*. *Acta Cytol* 1994; 38: 479-482.
6. Lilleng R, Hagmar BM, Farrants G. *Low-grade cribriform ductal carcinoma in situ of the breast. Fine needle aspiration cytology in three cases*. *Acta Cytol* 1992; 36(1): 48-54.
7. Bibbo M. *Comprehensive cytopathology*. WB Saunders. Philadelphia 1991: 738.

