

CUADERNOS DE CITOPATOLOGÍA

J. RODRÍGUEZ COSTA – D. DE AGUSTÍN VÁZQUEZ

12

PUNCIÓN CON AGUJA FINA DE PRÓSTATA, TESTÍCULO Y ÓRGANOS GENITALES FEMENINOS

ANDRÉS PÉREZ BARRIOS

Médico Adjunto del Dpto. de Anatomía Patológica de H.U. 12 de Octubre de Madrid

Profesor Asociado de Anatomía Patológica de la U.C.M.

Vicepresidente de la SEC



CONTENIDO

■ PREFACIO	IX
■ PARTE I. GLÁNDULA PROSTÁTICA Y EPIDÍDIMO	1
■ INTRODUCCIÓN.....	3
■ INDICACIONES Y VENTAJAS.....	4
■ COMPLICACIONES E INCONVENIENTES	4
■ ENTIDADES DIAGNÓSTICAS	4
■ LESIONES BENIGNAS	5
■ FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS. EFICACIA.....	11
■ PARTE II. TESTÍCULO	13
■ INTRODUCCIÓN.....	15
■ TÉCNICA. VENTAJAS E INCONVENIENTES. COMPLICACIONES.....	15
■ ENTIDADES DIAGNÓSTICAS	16
■ PARTE III. OVARIO.....	27
■ INTRODUCCIÓN.....	29
■ ENTIDADES DIAGNÓSTICAS	29
■ LESIONES QUÍSTICAS	30
■ TUMORES EPITELIALES PRIMARIOS.....	30
■ TUMORES GERMINALES	33
■ TUMORES DE LOS CORDONES SEXUALES Y EL ESTROMA	33
■ PARTE IV. ÚTERO	35
■ INTRODUCCIÓN.....	37
■ PARTE V. ICONOGRAFÍA	39
■ PARTE VI. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA. ÍNDICE ANALÍTICO	77
■ BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA	79
■ ÍNDICE ANALÍTICO	83

PREFACIO

La colección “Cuadernos de Citopatología” va cumpliendo paulatinamente los objetivos perseguidos. Sin embargo, a lo largo del tiempo han ido surgiendo algunas circunstancias que han variado discretamente el devenir de la obra.

Inicialmente, comenzamos con *citopatología de líquidos orgánicos*; el volumen 1 referido a *líquido ascítico, pleural y pericárdico*; el volumen 2 referido a *orina y líquido cefalorraquídeo*; se continuó con *aparato respiratorio*; el volumen 3 referido a *técnicas, celularidad normal y lavado bronquioloalveolar*; y el volumen 4 de *patología inflamatoria, patología tumoral y PAAF*. El volumen 5 de la colección lo constituyó la *citología en medio líquido*; el 6 la *PAAF de órganos abdominales* (hígado, páncreas, riñón, glándula suprarrenal, retroperitoneo, bazo, mesenterio y vísceras huecas); el 7 a la *patología de la mama*; el 8 *PAAF de tumores de partes blandas*; el 9 *diagnóstico citológico de tumores del SNC*; el 10 de *aplicación de nuevas técnicas*

de diagnóstico citológico; el 11 *PAAF en el diagnóstico de los tumores del hueso*; el 12 (el actual) *punción con aguja fina de próstata, testículo y órganos genitales femeninos*.

El propósito de la obra, que era presentar en cuadernos independientes una vasta información de toda la citopatología, se va cumpliendo, fijándonos como reto inexorable el acabar la misma con los siguientes volúmenes: la citología de los *tumores pediátricos*; la *PAAF de patología cervical* (tiroides, paratiroides, glándula salival y ganglio linfático); y un volumen más de citología del *aparato digestivo*. La obra concluirá con uno o varios volúmenes de *citopatología ginecológica* y otro sobre *telecitopatología*.

Esperamos que la obra esté concluida en el menor plazo posible y que sea de la máxima utilidad para todos aquellos profesionales y estudiantes relacionados con la citología.

PARTE I

GLÁNDULA PROSTÁTICA Y EPIDÍDIMO

■ INTRODUCCIÓN

“The greatest asset of fine needle aspiration as a diagnostic procedure for malignancies is its atraumatic nature. Not only must the differentiation between benign and malignant conditions be secured, but specific subclassification of tumours with precise histologic terminology should be attempted.” (B.U. Sevin and M. Nadji, 1983⁽⁶⁸⁾).

Aunque las primeras descripciones de especímenes citológicos prostáticos con buenos resultados fueron obtenidos por Ferguson en 1930 por vía transperineal con aguja de 18 gg, la primera publicación de PAAF por vía transrectal de la glándula prostática data de 1960 en el *British Journal of Urology International*⁽²⁷⁾, con Sixten Franzen, Joseph Zajicek y G. Giertz como los autores, quienes describen la técnica y los eficaces resultados en la detección del carcinoma prostático, así como la ausencia de complicaciones importantes con el uso de la aguja fina en esta localización. En el libro de Joseph Zajicek sobre punción de órganos infradiafragmáticos^(38, 78, 79), se refiere que en 3.000 punciones efectuadas por vía transrectal con aguja fina solo hubo complicaciones en doce casos (0,4%), siendo la mayor parte de estas en pacientes con historias previas de infecciones locales genitourinarias.

En el Hospital 12 de Octubre de Madrid se efectuaron alrededor de 1.600 punciones en el periodo 1981-1991, realizadas con la Aguja Fina y la guía de Franzén, haciendo alrededor de 160 punciones anuales, obteniendo una alta predictibilidad para el carcinoma, cercana al 100% (es decir, los falsos positivos apenas existían) y una sensibilidad de 88% en el diagnóstico del adenocarcinoma de próstata. Nuestros casos de punción prostática siempre fueron “lesiones nodulares, palpables al tacto rectal”. El porcentaje de falsos negativos no superó el 7%, por lo que durante aquellos años la eficacia del método superaba el 87%, una cifra muy rentable antes de que se impusiera la biopsia como método de elección diagnóstica^(4, 36).

La punción se realizaba con el paciente en posición de litotricia y por tacto rectal, siendo muy soportable aun sin anestesia. Se utilizaban agujas finas flexibles de 20 cm de longitud y 0,07 cm de grosor (21-22 gg), guía de metal con dedil distal (la guía de Franzén), jeringas desechables de 10 o 20 cc y tirador CAMECO para hacer presión negativa (Figura 1). La técnica de aspiración era la habitual, procurando soltar la presión negativa antes de extraer la aguja, para no tener contaminación y, tras la obtención, expulsión y extensión del material, este se fijaba rápidamente en alcohol de 96° y se teñía de elección con la técnica de Papanicolaou. Alguna vez se dejaba secar al aire para hacer tinción de Giemsa rápida-QCA. Si el material era aceptable se realizaban dos o tres punciones, y si este fuera purulento no se repetía la punción, recomendando tratamiento antibiótico y remitiendo material para microbiología.

Las escasas complicaciones para los pacientes, en nuestros casos, fueron siempre menores, de dolorimiento transitorio o leve hemorragia en la primera micción tras la punción. Si había antecedentes de infección recurrente o cistitis, se les premedicaba con un antibiótico de amplio espectro antes de la punción y nunca se puncionaba si había sospecha de abscesificación.

En el momento actual la PAAF de próstata ha sido prácticamente sustituida en su totalidad por la ecografía y obtención de cilindro tisular por vía transrectal, lo que permite obtener múltiples muestras tisulares mapeando el volumen prostático, así como conseguir muestras adecuadas, útiles para diagnóstico histológico y mejores para reconocer un grado de diferenciación de Gleason en el caso de adenocarcinomas, imprescindible para proporcionar un tratamiento definitivo al paciente^(18, 20, 26). Si el carcinoma fuera pequeño y no palpable, sería muy improbable el poder identificarlo con la PAAF (Figura 2). La coincidencia diagnóstica entre ambas técnicas de obtención de material prostático oscila entre el 80% y el 95%, por lo que la PAAF de próstata mediante la sonda de Franzén, en lugares en los que hay dificultad

para el análisis con la aguja tisular, sigue siendo válida, rápida, inocua y eficaz en el despistaje del adenocarcinoma prostático^(71, 76). Por lo que se refiere al diagnóstico, las hiperplasias adenomatosas van a ocupar del 80% al 90% de los casos, y del 10% al 20% restantes van a ser adenocarcinomas ductales de bien a moderadamente diferenciados. Solo un 5% de casos van a ser lesiones inflamatorias o neoplasias infrecuentes.

■ INDICACIONES Y VENTAJAS

Siguiendo a J.A. Linsk^(44, 79) las indicaciones y ventajas de la PAAF de próstata son:

- Delimitar benignidad de malignidad en los nódulos prostáticos.
- Seguimiento de los adenocarcinomas de próstata: recidivas y efectos del tratamiento.
- Tratar de dar diferenciación en el adenocarcinoma: bien o mal diferenciado.
- Aliviar el sentimiento de “tumor prostático sin diagnóstico” en el paciente.
- Si la lesión es benigna, eliminar o posponer el procedimiento quirúrgico.
- En zonas geográficas rurales o menos desarrolladas, acelerar el proceso de diagnóstico.
- Con este método sencillo, fácil y de menor coste que otros procedimientos, se puede, con un microscopio *in situ* y las tinciones de Papanicolaou o hematoxilina eosina, hacer un diagnóstico rápido y eficaz para posteriormente incluir al paciente en los distintos circuitos terapéuticos.

■ COMPLICACIONES E INCONVENIENTES^(44, 79)

Son complicaciones posibles:

- Sepsis tras la punción, la más importante y peligrosa. Se ha descrito algún proceso

que ha llevado al éxitus. Las medidas de higiene personal, material técnico estéril, condiciones ambientales adecuadas y previa higiene rectal con enemas de limpieza, así como una profilaxis antibiótica previa, evitarán su aparición, debiendo evitar la punción cuando los antecedentes del paciente no sean los adecuados.

- Hemorragia, generalmente leve e inmediata a la punción, bien en la micción o en el sperma. Se suele recomendar abstinencia sexual al menos en las siguientes 12 horas tras la prueba, así como ingesta de líquidos.
- Dolorimiento local, generalmente de escasa duración. Se trata con reposo, analgésicos o antiinflamatorios. La ingesta de líquidos mejora y acelera la cicatrización.

Plantean problema para realizar una buena PAAF:

- Pacientes en mal estado general, sin posibilidad de movimiento pélvico y los ancianos con artrosis inmovilizante.
- Lesiones poco o nada palpables, sin posibilidad de buen acceso a los nódulos.
- Lesiones en las que ha habido tratamiento radioterápico previo, con dificultad en el muestreo de la alteración.

■ ENTIDADES DIAGNÓSTICAS

Las entidades diagnósticas en la PAAF se resumen en las siguientes entidades:

Benignas:

- Compatible con hiperplasia adenomatosa.
- Inflamaciones: prostatitis aguda, crónica y granulomatosa.
- Otras: leiomioma, hemangioma, cistoadenoma.

Malignas:

- Adenocarcinoma acinar: bien, moderadamente y poco diferenciado.
- Carcinomas menos frecuentes: de los ductos prostáticos, endometriode, papilar, de células transicionales, neuroendocrino, mucinoso, escamoso, adenoescamoso, adenoide-quístico, de células basales, carcinosarcoma y otros.
- Carcinomas locorregionales invasivos en la próstata: carcinoma urotelial, carcinoma rectal y otros menos frecuentes.
- Carcinomas metastásicos (muy infrecuentes).
- Linfomas, generalmente por extensión. Sarcomas.
- Tumores germinales (de senos endodérmicos). Teratomas.
- Malacoplaquia.

■ LESIONES BENIGNAS

Hiperplasia adenomatosa

Representa el 80-90% de las punciones prostáticas. Se considera que para que una punción prostática sea representativa, valorable y concluyente debe tener al menos diez grupos de células del epitelio prostático. El epitelio prostático “normal” y el epitelio prostático de la hiperplasia adenomatosa tienen una imagen similar en el material de punción. A su vez, la imagen citopatológica de todas las hiperplasias adenomatosas es muy parecida (Figuras 4, 5, 6, 7)^(10, 14):

- Fondo claro o proteináceo, a veces hemático, azulón con pap. y rosado con panópticos.
- Escasa inflamación. Macrófagos y cuerpos amiláceos. Estroma conectivo.

- Placas numerosas de células epiteliales acinares, ordenadas en monocapa. Gránulos citoplasmáticos rojizos de pigmento lipofuscínico o lisosomal, raro en los carcinomas.
- Aspecto en “panal de abeja” o en “mosaico”, con los citoplasmas claros y los núcleos centrales. Relación nucleocitoplasmática constante.
- Núcleos redondos u ovalados uniformes, de 7 a 10 micras, con escasos cambios en la forma o el tamaño.
- Cromatina clara y granular, uniforme, con aspecto similar en unas células con respecto a otras.
- Si hay nucléolos, son pequeños, oscuros, azules, centrales. Si hubiera nucléolos prominentes, rojizos, hay que pensar en prostatitis o en carcinoma (Figuras 12, 14, 17).
- Puede haber metaplasia escamosa si hay componente inflamatorio o metaplasia urotelial.

El diagnóstico diferencial de la hiperplasia adenomatosa incluye varias entidades (Figuras 8, 9, 10)^(14, 39, 44, 53):

- Contaminación con epitelio colónico de mucosa rectal. Son células más grandes, y con frecuencia presentan empalizadas o luces.
- Contaminación con vesículas seminales. Son grupos con núcleos más irregulares e incluso atípicos, en cuyos citoplasmas destaca el pigmento lipofuscínico.
- Contaminación con urotelio u otras células, como las ganglionares de los ganglios simpáticos.
- Contaminación con tejido adiposo o muscular liso.

Patología inflamatoria

• Prostatitis aguda

Si al puncionar se obtuviera material purulento, es conveniente enviar muestra a bacteriología y no puncionar de nuevo, recomendando tratamiento antibiótico ^(13, 40).

La imagen citopatológica (Figura 11) se caracteriza por:

- Fondo con marcada inflamación aguda, de polinucleares neutrófilos y detritus celulares.
- Cambios epiteliales degenerativos, picnóticos, reparativos (con nucléolos) y necrosis celular.
- Células con metaplasia escamosa.
- Puede haber atipia.

• Prostatitis crónica

Es frecuente, pero hay que distinguir los infiltrados inflamatorios crónicos en las hiperplasias de las otras infecciones por gérmenes ^(13, 31).

La imagen citopatológica se caracteriza por:

- Fondo inflamatorio con presencia de linfocitos y algunas células plasmáticas.
- Epitelio acinar y ductal con cambios reparativos o hiperplásicos.
- Presencia de linfocitos entre los grupos epiteliales.
- Puede haber estroma conectivo.

• Prostatitis granulomatosa

Es importante porque su afectación sobre el epitelio puede ser causa de falsos positivos si no hay o se identifican mal los granulomas.

El aspecto citopatológico (Figuras 12, 13, 14) ^(13, 28, 29, 59) se caracteriza por:

- Fondo inflamatorio mixto, predominando componente linfoide.

- Granulomas epitelioides e histiocitos elongados o redondos grandes, sueltos. Células gigantes multinucleadas.
- Epitelio con degeneración, hiperplasia o reparación atípica ductal y presencia de nucléolos rojizos atípicos, semejando malignidad.

• Malacoplaquia

Entidad descrita por Michaelis y Gutmann en 1902 y ampliada por Von Hanseman en 1903, en la que hay un déficit en la digestión bacteriana por parte de los macrófagos con presencia de fagolisomas con aspecto en escarpela en la microscopía electrónica (Cuerpos de Michaelis-Gutmann). Produce un aspecto macroscópico “en placa” de las lesiones tisulares, de color amarillento ^(19, 57).

El cuadro citológico muestra (Figura 15):

- Fondo inflamatorio mixto, con abundancia de macrófagos granulares (Von Hanseman).
- Pueden verse granulomas epitelioides muy prominentes.
- Los histiocitos tienen inclusiones citoplasmáticas que a veces se rodean de un halo claro y que reaccionan con las tinciones para calcio, hierro o el PAS tras la digestión con diastasa. Son CD-68 positivos y hay negatividad a queratinas.
- Puede a su vez estar asociada a neoplasia.

Otras entidades inflamatorias granulomatosas, como tuberculosis, otras micosis o parasitosis son igualmente muy infrecuentes, con un cuadro citológico propio y la observación o detección de los gérmenes correspondientes, con técnicas de tinción adecuadas o cultivo en microbiología.

Neoplasia

De forma general, la verdadera atipia en las células acinares y conductos prostáticos está casi siempre asociada a (Figuras 16, 17) ^(10, 12, 15):

- Aumento de la estratificación y desorden celular en los grupos epiteliales.
- Aumento del tamaño nuclear, mayor de 11 micras, con relación N/C aumentada.
- Irregularidad de la membrana y de la cromatina nucleares.
- Presencia de nucléolos grandes y prominentes, rojizos, muy destacables, con alta sensibilidad con respecto a los cortes tisulares. Cuando hay nucléolos visibles, pero son pequeños y basófilos, pueden ser lesiones asociadas a hiperplasias complejas, atípicas o PIN (de *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*, o neoplasia intraductal prostática)^(47, 74).

- **Displasia epitelial acinar-ductal y neoplasia intraductal prostática (PIN)** (Figuras 16, 17, 18).

Se caracterizan por:

- Placas epiteliales con tendencia a la estratificación. Sincitios celulares.
- Pérdida de límites citoplasmáticos.
- Hiper cromasia nuclear (PIN de alto grado).
- Nucléolos visibles en $\geq 20\%$ del epitelio.
- El PIN de bajo grado puede ser indistinguible del adenocarcinoma bien diferenciado. Los marcadores de proliferación (como MIB 1) y la p53 sobreexpresada pueden ser de ayuda para su diferenciación.

- **Adenocarcinoma de próstata**

En España es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón, tras el de pulmón. La supervivencia, en los carcinomas bien diferenciados, oscila entre el 97% a los 5 años y el 60% a los 15 años. Alrededor del 5% de los casos tienen metástasis locales o a distancia en el momento del diagnóstico. El tacto rectal y la determinación de los niveles de PSA séricos (por encima de 4 a 8 ngr por ml) son los datos más utilizados en el diagnóstico precoz^(1, 16, 47). Los avances actuales

en el tratamiento, tanto quirúrgico como radioterápico y quimioterápico, han sido determinantes en la mejor evolución y supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata^(18, 20, 41, 55, 61).

Son factores conocidos de riesgo la edad (a partir de los 50 años), historia familiar, origen afroamericano y sueco, dietas ricas en grasas animales (ácido alfa-linoleico), androgenismo, obesidad, contacto con metales pesados y tabaco (por la presencia de cadmio). Parece haber cierta asociación con cáncer colorrectal. Las alteraciones del epitelio glandular prostático en forma de PIN y la inflamación crónica parecen estar relacionados con el desarrollo de adenocarcinomas. Suelen ser de disposición periférica, subcapsular, y es frecuente la multifocalidad.

La inmunocitoquímica (ICQ) del tejido prostático puede ser muy útil para el diagnóstico de benignidad vs. malignidad. Así, los marcadores de células basales como son las CK 5/6 y 34 β E12, bordean las glándulas benignas observándose sólo excepcionalmente en luces neoplásicas (0,3%), generalmente de forma focal y en localización aberrante (no basal); pero pueden no observarse en un 5-23% de glándulas normales, en un 11% de glándulas atroficas, un 12% de luces en la hiperplasia de células basales y un 50% de luces en la hiperplasia adenomatosa atípica. La proteína P63 (nuclear) que también se expresa en células basales es aún más específica “bordeando” glándulas benignas⁽⁵²⁾, solo se observa en un 0,1% de casos con cáncer y tiene mejor expresión global. El epitelio prostático normal expresa en su citoplasma PSA (antígeno prostático específico) y PSAM (de membrana), más sensible, pero menos específico (riñón, urotelio y tejidos del aparato digestivo también lo expresan). Por el contrario, las células con algún grado de proliferación expresan el antígeno AMACR-p504 S (*Alpha-Methylacyl-CoA Racemase*), por lo que se ha utilizado como “marcador” de malignidad; sin embargo, el 5% de los cánceres no lo expresan y el 45% tienen expresión heterogénea, hay una expresión muy generalizada en el PIN de alto grado y la expresión

disminuye tras el tratamiento. Otros antígenos como GOLM1 (GOLPH2, GP7 3), FASN (*de Fatty Acid Synthase*) y PMA (*Prostatic Carcinoma Mucin-like Antigen*) están en estudio.

También existen mutaciones y genes implicados en el desarrollo del carcinoma de próstata, pero aún no hay nada definitivo. Por ejemplo, se han descrito reordenamientos en TMPRSS2, cuya expresión parece ser rasgo de mal pronóstico; presencia de mutaciones de p53, Her-2-neu, HPC1, HPC2, HPCX, CAPB y Bcl-2 en carcinomas hormonoresistentes; genes implicados en la metilación como GST-pi, RAR beta2, APC, PITX2, HOXD3; microRNAs (miRs 96, 145, 191, 100, 133, 221); pérdida de genes supresores: 16q, 8p, 10q, 12p y Rb, etc.

Los rasgos citopatológicos del adenocarcinoma de próstata clásico, derivado de los ductos periféricos y acinis prostáticos, están bien definidos. Menos frecuentes son los adenocarcinomas procedentes de grandes ductos, más papilares en su arquitectura. Los grados de Gleason especificados para escalar el adenocarcinoma prostático, son poco aplicables en material citológico, por tener una base arquitectural e histológica en su definición. Sin embargo, sí puede hacerse una subclasificación citopatológica general en tres grandes grupos: “bien diferenciado”, correspondiente a los grados de Gleason 2, 3, 4; “moderadamente diferenciado” para los grados 5, 6 y 7; y “poco diferenciado” equivalente a los grados 8, 9 y 10 (Figuras 20, 21, 23)^(41, 55). Siguiendo a Torssten Löwhagen y Esposti^(26, 76), y por facilidad diagnóstica, nosotros los clasificamos en “bien diferenciados” y en “moderadamente a poco diferenciados”. La citología debe ser, por tanto, un acercamiento previo, eficaz, al diagnóstico definitivo y más completo, histopatológico.

**Adenocarcinoma de próstata
“bien diferenciado”** (Figuras 19, 20):

- Fondo hemático variable.
- Frotis celulares, con numerosas placas poco estratificadas de epitelio acinar prostático.

- Células poligonales o redondas separadas entre sí regularmente pudiendo conservar la imagen en panal o mosaico y con presencia de acinis y patrón cribiforme.
- Núcleos con tendencia a ser redondos, con cromatina grumosa.
- Nucléolos con tendencia a ser prominentes, en general de color rojizo, únicos, redondos, frecuentes en el epitelio. Los nucléolos rojizos llamativos son muy indicativos de malignidad, existiendo en menor cantidad o en grupos aislados en las lesiones premalignas (PIN), reparativas y en la prostatitis granulomatosa.
- Puede haber estroma o inflamación, pero es escasa.

**Adenocarcinoma de próstata
“moderadamente-poco diferenciado”**
(Figuras 21, 22, 23):

- Fondo hemático variable.
- Extensiones muy celulares, con placas epiteliales irregulares, frecuente dispersión de células sueltas, polimorfismo y estratificación nuclear.
- Mayor disociación celular a medida que hay más indiferenciación del carcinoma.
- Núcleos de tamaño y contorno variable, de cromatina gruesa e irregular, incluso bizarros.
- Puede haber nucléolo único o múltiple, grande e irregular, rojizo o azulado.
- Puede haber necrosis, artefacto de extensión o inflamación.
- Puede haber variedades diferentes de celularidad: células claras (similares a las del carcinoma renal), células mucosecretoras, aspectos como en el carcinoma adenoide quístico, cribiforme, linfoepiteliomatoso, células redondas como en los carcinomas de células pequeñas del pulmón y los tumores de células fusiformes sarcomatosos.

- El estudio inmunocitoquímico puede ser concluyente en numerosos casos, estableciendo el origen prostático, la diferenciación neuroendocrina, la presencia de melamina, etc.⁽⁵²⁾.

Alteraciones tras el tratamiento hormonal o la radioterapia / quimioterapia

Es un tema objeto de controversia por la variedad de alteraciones citológicas, polimorfismo celular y atipia diversa observada en las extensiones (Figura 24)^(16, 18, 26):

- Fondo inflamatorio variable, detritus celular. Histiocitos espumosos.
- Células del acino o el ducto prostático dissociadas o en grupos pequeños con discreta atipia arquitectural: pérdida parcial del aspecto en panal.
- Células con citoplasma amplio, claro, glucogenizado.
- Núcleos con cambios degenerativos, picnóticos, con forma y tamaño variable.
- Nucléolos pequeños, azulados.
- Metaplasia escamosa, muy indicativa de efecto hormonal sobre las células neoplásicas.
- Mezcla, según el caso, de células con alteraciones degenerativas o reparativas (nucléolos) con o sin células verdaderamente malignas.

Carcinoma urotelial de células transicionales: puede deberse a extensión de la vejiga (lo más frecuente) o nacer en la parte del epitelio transicional uretral prostático. El cuadro citológico es de (Figura 25):

- Frotis celulares con grupos y células sueltas de formas y tamaños variables.
- Citoplasmas homogéneos, escasos o abundantes, con figuras en “cometa” y acintadas.
- Núcleos de tamaño y forma variable, de cromatina grumosa y oscura.

- A veces nucléolos irregulares.
- Puede haber necrosis.
- La ICQ puede ayudar en el diagnóstico, con positividad para: uroplaquina III, CK-70/ CK-20 (tumores de bajo grado), trombomodulina (CD141), p-63, K-903 y CK de alto peso molecular⁽⁵²⁾.

Otros tumores prostáticos menos frecuentes son casos excepcionales y causa de presentación en seminarios o reuniones específicos.

Subtipos de adenocarcinoma de próstata

El *adenocarcinoma de los conductos prostáticos* supone menos del 1% de los carcinomas en la próstata, es casi indistinguible del adenocarcinoma acinar usual en material citológico y muestra células columnares en patrones papilares o cribriformes, tiñéndose en ICQ con CKs de alto peso molecular (CK 5/6) y P-63. Quizás se sospeche este diagnóstico si hay un patrón citológico “villonodular” característico, similar al descrito en citología ginecológica.

El *adenocarcinoma mucinoso* muestra como tal un prominente contenido mucoide de fondo y las células neoplásicas formando parte de ese contenido mucoso “flotando en él” como en otros adenocarcinomas mucinosos de otros órganos (mama, páncreas, pulmón o intestino grueso). Las células tienen atipia nuclear variable, con nucléolos ocasionalmente prominentes (Figura 26).

Similar cuadro citológico al de otras localizaciones tiene también el *adenocarcinoma prostático con predominio de células en anillo de sello*, requiriéndose para su denominación que al menos el 50% del tumor tenga este patrón histológico. El informe citológico debe, como es lógico, mencionar su presencia, esperando a la imagen histológica para su tipificación final. Los huecos celulares que forman el anillo son luces citoplasmáticas con gránulos de mucina o lípidos. La expresión de PSA, PAP o CEA es variable.

El *adenocarcinoma acinar de células no pequeñas con diferenciación neuroendocrina* más o menos extensa, es poco reconocible en el material citológico habitual y, además, puede tener células similares a las de Paneth intestinales, con gruesos gránulos eosinófilos citoplasmáticos^(71, 79). Suelen ser adenocarcinomas de “alto grado”. En los adenocarcinomas prostáticos convencionales pueden existir células ocasionales con gránulos neurosecretores hasta en un 10% de casos, observables si hacemos técnicas adecuadas para ello.

El *carcinoma neuroendocrino de células pequeñas* tiene un pronóstico ominoso y junto al *tumor carcinoide prostático*, más diferenciado, pueden provocar síndromes paraneoplásicos, con secreción de hormonas neuroendocrinas reconocibles con sus marcadores específicos. La imagen citológica es similar a la de otras localizaciones como la pulmonar (Figura 27)⁽⁵²⁾. Los tumores más indiferenciados de célula pequeña son algo más frecuentes en pacientes más jóvenes, alrededor de la 3ª a 4ª década.

El *carcinoma adenoide-quístico*, carcinoma de células basales de la próstata, se considera como un tumor de bajo potencial de malignidad, aunque hay, en los pocos casos descritos, alguno con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico. El cuadro citológico es característico y similar al de la localización salivar u otras, y por su agresividad incierta requiere la ablación prostática⁽⁵²⁾. Hay positividad para CK K903 y marcadores de células basales, con escasas células PSA positivas. Suele expresar también HER2/neu (c-erbB-2), susceptible a su vez de la terapia con Herceptin.

Carcinomas mucho más infrecuentes como el *adenocarcinoma* o el de patrón *sarcomatoide*, suelen manifestarse como áreas de distinta diferenciación formando parte del adenocarcinoma prostático convencional. Suelen ser muy positivos para vimentina, con marcadores de PSA o PAP positivos en la parte epitelial o más diferenciada (Figura 28).

Patrones de células con diferenciación onco-cítica, estructuras glomeruloides, áreas de comedocarcinoma, patrón cribiforme, células xantomas o pleomórficas y multinucleadas pueden presentarse como focos más o menos extensos en un adenocarcinoma de histología acinar convencional. En el material citológico, solo de modo ocasional y focal, se podrán observar parcialmente estos rasgos, provocando un diagnóstico citopatológico, de tipo genérico de “adenocarcinoma” o “carcinoma”, sin otra especificidad.

Los *linfomas* en la próstata son en casi todos los casos una extensión a la glándula de un proceso linfoproliferativo ya conocido. El cuadro citológico de células atípicas de tamaño grande, con un patrón celular disociado y la presencia de cuerpos linfoglándulares en el material de fondo favorecerán el diagnóstico. Si es posible, un CD-45 panlinfoide, positivo citoplasmático y en el fondo, hará confirmatorio este diagnóstico (Figura 29).

Las *metástasis*, como es el caso del melanoma (Figura 30), son muy infrecuentes, de un 0,2 a 2% de lesiones malignas.

Los *sarcomas* a nivel prostático son extraordinariamente infrecuentes en los pacientes adultos y, sin embargo, el rhabdomiocarcinoma embrionario es el tumor mesenquimal maligno prostático más frecuente en la infancia y adolescencia (Figura 31)^(10, 23). El diagnóstico citopatológico se basa en las imágenes de células redondas o fusiformes de aspecto inmaduro de tamaño pequeño o mediano, con citoplasmas en “cometa”, inmersas en un fondo mixoide, con presencia o no de estriaciones citoplasmáticas. La ICQ es concluyente para el diagnóstico definitivo: actina 1A4, desmina, mioglobina, miosina fast, Myo-D1 y vimentina⁽⁵²⁾. Con el tratamiento quimioterápico múltiple, la cirugía limitada y la radiación, la remisión completa llega al 80%.

Otras lesiones de tipo mesenquimal como la proliferación estromal prostática de potencial

maligno incierto (PSUMP), tumor fibroso solitario, pseudotumor inflamatorio, tumor fillodes u otros sarcomas de alto grado, tendrán un diagnóstico genérico de “tumor mesenquimal-NOS”, mencionando según el cuadro citológico la baja/alta agresividad o el aspecto benigno *vs.* atípico/maligno, ayudándose si fuera posible de la batería ICQ correspondiente en el material citológico obtenido^(34, 49).

Tumores de estructuras paratesticulares

En cuanto a las lesiones epididimarias y del cordón espermático, son de mencionar, por su frecuencia y el cuadro citológico reconocible, el tumor adenomatoide y el granuloma espermático.

El *tumor adenomatoide* es una neoplasia moderadamente celular cuyos elementos citológicos son de hábito mesotelial entremezclados con estructuras conectivas o vasculares (Figura 32)⁽⁴⁴⁾. El cuadro citológico muestra:

- Material proteináceo de fondo metacromático, granular, con fragmentos conectivos o estromales.
- Celularidad moderada-abundante, en grupos celulares bien definidos, placas o láminas, con ocasionales imágenes acinares.
- Citoplasmas epitelioides, similares al mesotelio, homogéneos o claros, con núcleo central o excéntrico.
- Núcleos redondos, vesiculosos (con Papanicolaou), con frecuentes binucleaciones. No suele haber atipia. A veces se ven vacuolas claras paranucleares.
- Nucléolos pequeños, visibles y redondos.
- La inmunotinción con calretinina para mesotelio, junto al contraste con marcadores epiteliales, ayuda a confirmar el diagnóstico.

El *granuloma espermático* muestra un cuadro citológico también reconocible (Figura 33)⁽⁵⁸⁾:

- Fondo inflamatorio de tipo mixto, con linfocitos maduros, leucocitos polinucleares neutrófilos, histiocitos con aspecto granulomatoso y epitelioides que engloban una gran cantidad de espermatozoides maduros, libres y muy abundantes también en el fondo del frotis. Los histiocitos pueden ocasionalmente mostrar cierta atipia.
- No hay necrosis ni caseificación. La presencia de alguno de estos elementos debe sugerir la existencia de una inflamación específica (micobacterias) o una neoplasia (s.t. seminoma).

■ FALSOS POSITIVOS Y FALSOS NEGATIVOS. EFICACIA

Los falsos positivos en la PAAF de próstata son poco frecuentes (3 a 6%)^(76, 79) y en su mayor parte debidos a lesiones de tipo benigno e inflamatorio con cambios epiteliales atípicos por reparación o regeneración epitelial, siempre focales y parciales en el material de punción. Hay que valorar mucho el diagnóstico de adenocarcinoma si hay inflamación de cualquier tipo asociada. La metaplasia escamosa observable tras el tratamiento hormonal también puede ser causa de errores⁽⁵⁹⁾. Los falsos negativos oscilan en las referencias bibliográficas entre 5 y el 30%^(47, 79), y habrá que asumirlos cuando el material sea escaso o equívoco, esté inadecuadamente obtenido o procesado y cuando el adenocarcinoma sea pequeño y no palpable. La correlación histopatológica con el cilindro tisular será definitiva.

En conclusión, la PAAF de próstata, manejada con experiencia, es altamente eficaz para el despistaje del adenocarcinoma prostático en nódulos palpables, permitiendo el diagnóstico ambulatorio de los pacientes y un ahorro sustancial en coste, material y personal técnico en lugares donde la punción con cilindro tisular tenga tiempos de demora.

