

PUNCIÓ DE GANGLI LIMFÀTIC: IMPLEMENTACIÓ DEL SISTEMA DE SYDNEY I AVALUACIÓ DEL RISC DE MALIGNITAT

Joan Lop; Susana Calvo; Amparo Quiñonero; Emilia Romero; Francisco Pérez; Tania González; Mònica Bautista; Paz Andrea Molina; Mónica Larrubia; Ignacio Sánchez-Guerri; Ana Isabel Álvarez; Gina Parini; Belén Lloveras; Ivonne Vázquez.

Consorci Sanitari Parc Salut Mar, Hospital del Mar; Barcelona.

ABSTRACT

L'any 2020 es va proposar el Sistema de Sydney (SS) per a estandarditzar els diagnòstics citològics dels ganglis limfàtics (GL), sota cinc categories: Categoria 1, No Diagnòstic (NDCat1); Categoria 2, Benigne (BCat2); Categoria 3, Atípic cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat3); Categoria 4 Sospitós de malignitat (SFMCat4); Categoria 5, maligne (MCat5).

OBJECTIU: Avaluar el rendiment diagnòstic i el risc de malignitat (ROM) associat a cada una de les categories de diagnòstic del SS en les citologies de GL del nostre centre i comparació respecte estudis previs publicats.

MÈTODES: Estudi retrospectiu, revisant els casos des de l'any 2017 fins el 2020 i categoritzant-los segons el sistema proposat. Si disposàvem de biòpsia posterior, s'ha utilitzat el diagnòstic histopatològic com a gold standard per a calcular els paràmetres de rendiment i el ROM de cada categoria.

RESULTATS: s'han valorat 777 mostres (692 pacients). 82 casos (10,6 %) es van informar com NDCat1; 358 (46,1 %) com BCat2; 59 (7,6 %) com AUS/ALUSCat3; 16 (2 %) com SFMCat4 i 262 (33,7 %) com MCat5. Disposem de biòpsia posterior de 310/777 casos. La sensibilitat global, l'especificitat i els valors predictius positius i negatius van ser del 98 %, el 85 %, el 91 %, el 97%, respectivament. El ROM va ser del 42,8 % per NDCat1, 4,1 % per BCat2, 52,7 % per AUS/ALUSCat3, 91,7 % per SFMCat4 i 100 % per MCat5. Revisada la bibliografia, els nostres resultats no difereixen respecte a treballs prèviament.

CONCLUSIONS: La PAAF té una alta precisió diagnòstica. L'aplicació del SS ajudaria a aconseguir uniformitat i reproductibilitat en els diagnòstics citològics, així com a estratificar el ROM.

INTRODUCCIÓ

L'aparició de limfadenopaties es un motiu de consulta freqüent que deriva en la posada en marxa de múltiples estudis clínics. L'abordatge es freqüentment interdisciplinari, i constitueix un repte diagnòstic donat que inclouen un ampli ventall de diagnòstics diferencials.

La punció aspiració per agulla fina del gangli limfàtic (PAAF-GL) és una eina diagnòstica útil en l'avaluació inicial de les limfadenopaties d'etiologia desconeguda. La PAAF permet una orientació diagnòstica inicial ràpida, amb mínimes complicacions i mínimament invasiu. A més, proporciona material per a diverses tècniques addicionals^{1,2} (com la immunohistoquímica, citometria de flux o tècniques moleculars i estudis microbiològics) que han contribuït a millorar la precisió i rendibilitat diagnòstica de la PAAF-GL, tot integrant la informació clínico-radiològica. A més, en determinades ocasions, com en pacients amb una important morbiditat o bé en GL inaccessibles des del punt de vista quirúrgic, la citologia pot ser especialment útil. Tot i això, la PAAF-GL representa un escenari desafiant tenint en compte el gran nombre d'afeccions benignes i malignes que inclou. L'estandardització, dels sistemes de classificació citològica, és doncs bàsic per homogeneïtzar la terminologia emprada entre les especialitats clíniques i garantir un òptim tractament dels pacients.

L'any 2020, un panell d'experts va publicar el sistema de Sydney³, que tenia com objectius estandarditzar el rendiment, la classificació i els informes diagnòstics citològics per tal de millorar la comunicació entre citopatòlegs i altres metges multidisciplinars (article proposta).

Segons el sistema de Sydney, en un primer nivell diagnòstic les PAAF-GL quedarien classificades en una de les 5 categories següents:

- Categoria 1, No Diagnòstic/insuficient (NDCat1);
- Categoria 2, Benigne (BCat2);
- Categoria 3, Atípic cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat3);
- Categoria 4, Sospitós de malignitat (SFMCat4);
- Categoria 5, Maligne (MCat5).

El segon nivell diagnòstic consisteix en, quan sigui possible, de la entitat benigna o maligna específica, tenint en consideració el resultat de les tècniques addicionals demanades (en cas pertinent).

Des de la seva publicació, s'han reportat diferents treballs avaluant el risc de malignitat (ROM) de les categories proposades i els indicadors de rendiment diagnòstic (4-11). L'objectiu del nostre estudi és avaluar l'aplicabilitat del sistema de Sydney en el nostre centre, avaluar la precisió diagnòstica i el ROM per a cada categoria diagnòstica, i comparar els nostres resultats amb estudis previs publicats.

MATERIALS I MÈTODES

Disseny de l'estudi

És un estudi retrospectiu on es van incloure tots els pacients que es van sotmetre a una PAAF-GL en l'Hospital del Mar, des del 2017 fins el 2020. Les dades clíniques i els resultats anatomopatològics es van recuperar de la història clínica informatitzada de l'Hospital del Mar, i es van tractar de manera anònima.

Mostres citològiques

En el nostre centre, les PAAF-GL les realitza, majoritàriament, el Servei de Radiologia. Després d'haver obtingut el consentiment informat, les punxions es van realitzar sota mesures asèptiques i de manera percutània, principalment sota control radiològic (guiada per ecografia, majoritàriament, o per tomografia axial computeritzada). Tots els casos van ser valorats inicialment per personal citotècnic i posteriorment, com a mínim, per un/a citopatòleg/a. Els casos de punxions transbronquials guiades per ecografia endobronquial (EBUS) no es van incloure en aquest treball.

De les punxions es van obtenir com a mínim una extensió fixada en alcohol, per a realitzar tinció de Papanicolaou, i una extensió fixada a l'aire, per a tinció ràpida. En funció de la sospita clínica es va

obtenir mostra addicional, principalment per a cultius microbiològics. Després de la preparació dels frotis també es va recollir, sempre que va ser possible, mostra per a la preparació de blocs cel·lulars en tubs amb formol tamponat al 10 %. En el nostre servei, no tenim implementat el Rapid On Site Evaluation (ROSE) en la citologia per patologia ganglionar.

Categoria diagnòstica.

Es van recollir els diagnòstics citològics inicials i es va assignar cada resultat a una categoria diagnòstica, segons el sistema de Sydney [Categoria 1, No Diagnòstic/Insuficient (NDCat1); Categoria 2, Benigne (BCat2); Categoria 3, Atípic cel·lular/Infiltrat Limfoide Atípic de significat incert (AUS/ALUSCat3); Categoria 4, Sospitós de malignitat (SFMCat4); Categoria 5, Maligne (MCat5)]. Qualsevol discrepància en la classificació es va resoldre per consens, entre al menys un/a citotècnic/a i dos/dues citopatòlegs/gues.

Correlació cito-histològica

Dels casos inclosos, es va buscar si tenien estudi histològic corresponent. En cas que estiguessin disponibles, es va correlacionar amb el diagnòstic citològic. Un/a citotècnic/a i dos/dues citopatòlegs/gues van revisar els casos discordants i es van determinar els motius probables de la discordança.

Anàlisi estadística

Per avaluar la precisió diagnòstica [sensibilitat (S), especificitat (E), valor predictiu positiu (VPP), valor predictiu negatiu (VPN) i raó de versemblança positiva i negativa (LR+, LR-)] i el ROM per a cada categoria diagnòstica, es van correlacionar els diagnòstics histològics amb els de la PAAF-GL.

Es va definir el veritable positiu com qualsevol lesió maligna confirmada histològicament en les categories citològiques maligne (MCat5), sospitós (SFMCat4) o citològic atípic (AUS/ALUSCat3); un veritable negatiu com qualsevol lesió benigna confirmada histològicament amb un diagnòstic benigne (BCat2); un fals positiu es va definir com qualsevol lesió histològicament benigna amb un diagnòstic citològic MCat5, SFMCat4 o AUS/ALUSCat3; i un fals negatiu es va definir com qualsevol lesió histològicament maligna amb diagnòstic citològic BCat2. La ROM es va calcular dividint el nombre de casos amb lesió maligna confirmada pel nombre total de casos amb un seguiment histològic dins de cada categoria diagnòstica.

RESULTATS

Mostres citològiques

Durant els anys 2017-2020 es van realitzar un total de 777 PAAF-GL (206 puncions l'any 2017, 211 l'any 2018, 195 l'any 2019 i 165 l'any 2020, que va coincidir amb la pandèmia COVID-SARS2), que corresponen a 692 pacients (485 dones i 207 homes). A la gran majoria de pacients només es va punccionar un territori ganglionar, tot i que en alguns casos es va realitzar tres o més puncions (9 casos amb tres puncions, 2 casos amb 4 puncions i un cas amb 5).

L'edat mitjana dels pacients va ser de 56 anys, sense diferències entre homes i dones (homes 56,1 anys; dones 55,9 anys) amb un rang de 8 a 94 anys.

La majoria de puncions realitzades en dones estan en relació a patologia mamària/estadiatge ganglionar axil·lar (302 puncions/537 puncions totals). Per contra, només 7 puncions en homes estaven en relació a aquesta patologia (7 de 240 puncions).

Les localitzacions dels ganglis limfàtics més freqüentment punccionats eren: axil·lars (n = 319, 41,1%), làtero-cervical (n = 209, 26,9%), fossa supraclavicular (n = 78, 10%), inguinal (n = 42, 5,4%), submaxil·lar (n = 29, 3,7%) i parotidi/preauricular (n= 18, 2,3%).

Categoria diagnòstica

Els resultats de la classificació segons la categoria diagnòstica estan resumits a la Figura 1. La majoria de les PAAF-GL (358/777; 46,1%) van ser classificades com a BCat2, de les quals, 222 puncions es van realitzar per patologia no relacionada amb la mama. En la nostra sèrie de casos, el 10,6% de les puncions van ser classificades com a NDCat1, sent més freqüent en els casos no relacionats amb patologia mamària. La categoria AUS/ALUSCat3 i SFMCat4 corresponen al 7,6% i 2% dels nostres casos, respectivament. Finalment, 262 puncions (33,7%) van ser classificades com a MCat5, dels qual 135 corresponen a puncions en contexte d'estadiatge ganglionar per patologia mamària.

Correlació cito-histològica

Revisant les històries clíniques, disposàvem de correlació histològica de 310 casos, majoritàriament d'aquells en relació a patologia mamària (163/310 casos; 52%). Dels casos no relacionats amb mama (147 biòpsies de 310; 47%), la gran majoria de biòpsies corresponen als casos categoritzats com AUS/ALUSCat3, seguits dels MCat5 i SFMCat4 (30, 10, 56 casos biopsiats respectivament).

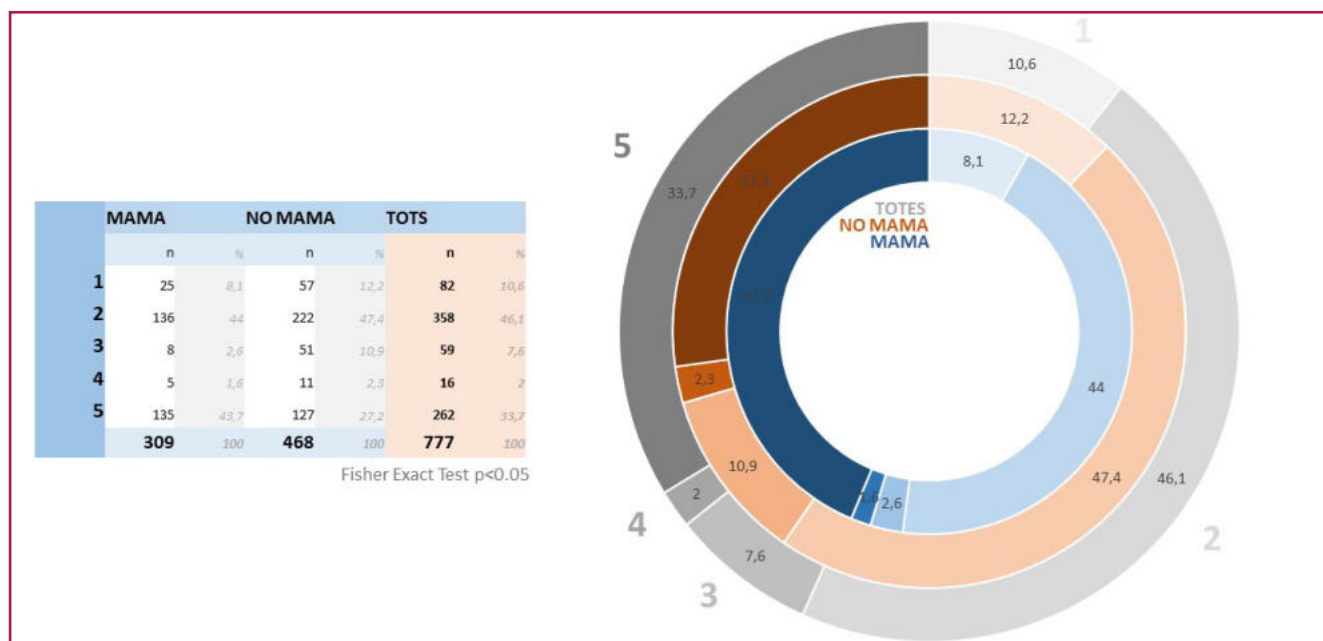


Figura 1. Puncions classificades segons la categoria diagnòstica i percentatge de puncions en cada categoria segons estudi per patologia mamària i no mamària

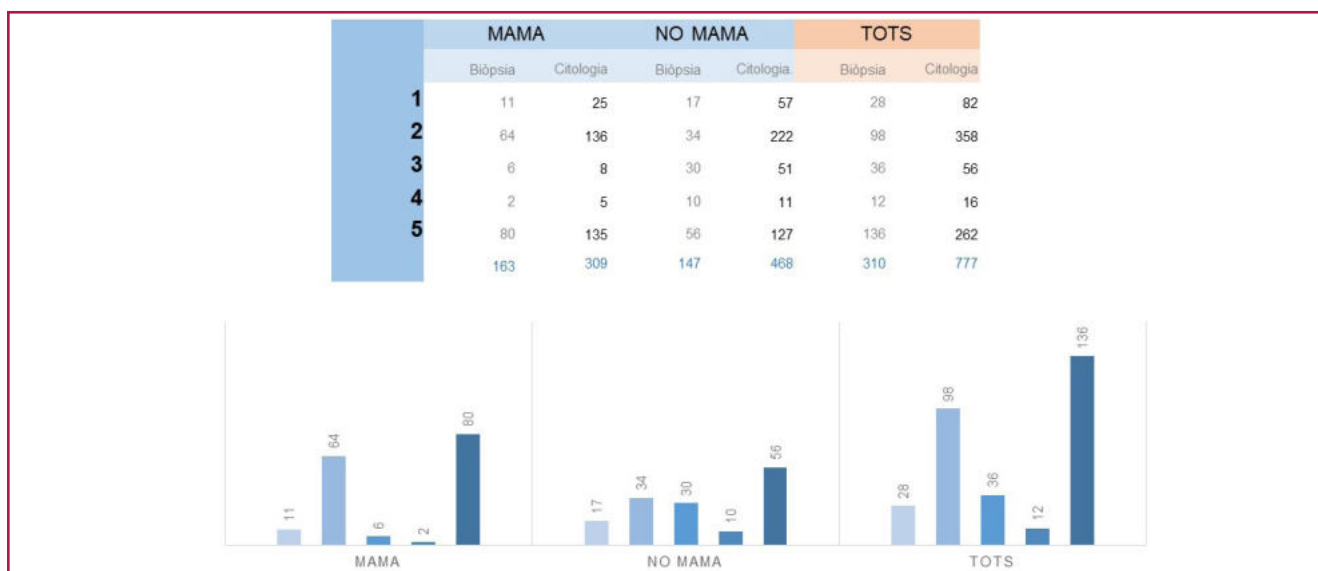


Figura 2. Resum dels casos amb correlació histològica segons categoria diagnòstica i patologia mamària i no mamària

Revisant per categoria diagnòstica

Es va revisar la disponibilitat de biòpsia posterior en funció de la categoria Sydney.

De la categoria NDCat1 tenim 28 casos biopsiats; 11 en relació a mama i 17 en relació a patologia no mamària. En relació a patologia mamària, el diagnòstic més freqüent va ser, lògicament, infiltració per carcinoma (4 casos positius/11). D'aquests quatre casos, 3 pacients presentaven macrometàstasis de carcinoma i en un cas el dipòsit tumoral era de 0.5 mm. de diàmetre màxim (micrometàstasi). En canvi, en els no relacionats a patologia mamària, 6 casos van ser diagnosticats de limfoma [dos limfomes difusos de cèl·lules grans B (DLBCL), un limfoma de Hodgkin clàssic, un limfoma T angioimmunoblàstic (AITL) i una leucèmia limfoblàstica aguda B].

De la categoria BCat2 disposem de 98/310 (31,6 %) biòpsies. Histològicament, la gran majoria de les no mama van correspondre a hiperplàsia limfoide benigna i patologia infecciosa (tuberculosis). Destaquen dos casos falsos negatius; un relacionat a patologia mamària i un altra a patologia no mamària. En el primer cas, l'estudi histològic va demostrar la presència d'una micrometàstasi de carcinoma (0.3 mm). El segon cas va resultar un AITL.

En la categoria AUS/ALUSCat3 disposem de la informació histològica en 36/310 casos, 30 de les quals realitzada per patologia no mamària. El diagnòstic final més freqüent processos limfoproliferatius (10 casos). D'aquests, el 50 % corresponen a un DLBCL o composite lymphoma de DLBCL amb limfoma fol·licular grau 3a.

La gran majoria de casos biopsiats corresponen a la categoria MCat5 (136/310 casos). (Figura 2), 80 d'ells corresponen a ganglis d'estadiatge per patologia mamària i 56 casos per estudi de patologia no mamària.

Anàlisi Estadística

En aquesta sèrie, l'anàlisi estadística de les punçons de manera global va mostrar una S 98 %, E 85 %, VPP 91 %, VPN 97 % i una raó de versemblança positiva de 6,7. L'estudi d'aquests paràmetres de rendiment si categoritzàvem les punçons segons estudi mamari/no mamari es mostren a la taula 1.

	TOTS ELS CASOS	MAMA	NO MAMA
SENSIBILITAT	98 %	97 %	98 %
ESPECIFICITAT	85 %	95 %	70 %
VALOR PREDICTIU POSITIU	91 %	96 %	86 %
VALOR PREDICTIU NEGATIU	97 %	96 %	96 %
RAO DE VERSEMBLANÇA POSITIVA	6,7	20,5	3,2

Taula 1. Paràmetres de rendibilitat diagnòstica de tots els casos de la sèrie i separats per patologia mamària i no mamària

EL ROM es va calcular per a cada categoria diagnòstica, quan es disposava de correlació histopatològica essent les més altes les categories les MCat5 i SFMCat4 (100% i 91,7% respectivament), seguit per AUS/ALUSCat3 (52,7%)

i NDCat1 amb un 42,8%. També es va calcular el ROM per cada categoria segons la indicació inicial de l'estudi (patologia mamària vs. no mamària): si l'estudi s'havia demanat en context de patologia mamària, el ROM per cada categoria va resultar el següent: NDCat1 36,4% vs. 58,8%, BCat2 1,6% vs. 2,9%, AUS/ALUSCat3 50% vs. 53,3%, SFMCat4 100% vs. 90% i la ROM de la categoria MCat5 va resultar en tots dos context del 100%. Les nostres dades no difereixen de manera significativa amb resultats prèviament publicats (Figura 3).

DISCUSSIÓ

La PAAF-GL és una eina extremadament útil per a la valoració de les adenopaties. De manera similar a altres òrgans, com tiroides i glàndula salival, és molt important l'estandardització dels informes citològics, doncs permeten disminuir la variabilitat interobservador i millorar comunicació entre els especialistes. L'objectiu final és doncs millorar el maneig terapèutic del pacient (12,13). Amb aquest estudi hem pogut comprovar que el sistema de Sydney és fàcil d'implementar i hem pogut valorar que els nostres valors de risc de malignitat són superponibles als dels estudis publicats prèviament.

La categoria 1 no diagnòstica, a la nostra sèrie de casos s'associa a un ROM del 42,8%, dades similars a les publicades (4, 6). Aquest ROM hem observat que s'associa sobretot a aquells casos puncionats no relacionats a patologia mamària. Tot i que és evident que, una de les possibles causes de puncions no valorables està intrínsecament relacionat amb l'experiència del metge intervencionista, també és lògic pensar que depèn de la localització del gangli limfàtic. Aquells territoris més profunds o poc accessibles serien

els que, des del punt de vista de procediment, els més difícils de punxar. En la nostra sèrie, per contra, més de la meitat dels casos insuficients van correspondre a adenopaties a priori, fàcilment accessibles. En aquests casos insuficients, la implementació de Rapid On Site Evaluation (ROSE), podria haver ajudat a minimitzar el nombre de casos insuficients i, poder disminuir el ROM.

Respecte la categoria 2, el nostre ROM està per sota del 10%, que és el que recomanen en altres sistemes de categorització, com per exemple el sistema Milan per glàndula salival (14). En la nostra sèries tenim dos falsos negatius, com hem comentat, un relacionat a patologia mamària i un altra a patologia no mamària. En el primer cas, l'estudi histològic va demostrar la presència d'una micrometàstasi de carcinoma (0.3 mm). Aquests casos estan contemplats en estudis publicats prèviament15-17 i seria atribuïble a un efecte de la representativitat limitada inherent a la punció, tot i que també podria ser conseqüència de la progressió regional del tumor durant el decurs de l'espera a la intervenció quirúrgica. El segon cas va resultar un limfoma T angioimmunoblàstic (AITL). El AITL es caracteritza per presència d'un infiltrat limfoide de mida petita-mitjana amb algunes cèl·lules plasmàtiques acompanyants, histiòcits i leucòcits polimorfonuclears eosinòfils. Es poden veure també algunes cèl·lules de mida més gran. En les extensions, aquest aspecte polimorf, amb una menor mida de les cèl·lules i absència de recolzament de tècniques addicionals, com la citometria de flux, va comportar classificar el cas com una adenopatia de característiques reactives. Aquesta situació també ha estat descrita en estudi previs (4-5).

	AHUJA 2022 ¹⁰	GUPTA 2021 ⁵	VIGLIAR 2021 ⁴	HA 2023 ³	UZUN 2022 ⁸	CAPUTO 2022 ⁷	MAKARENKO 2021 ⁶	BALASUBR. 2023 ¹¹	H. MAR 2023
Period.	2018-2020	2018-2019	2018-2019	2015-2019	2012-2020	2016-2019	2018-2019	5 ANYS	2017-2021
n	1205	6983	300	2517	504	1458	349	747	777
% correl.	32,4	8,9	34,3	17,2	79,6	37,8	12	35,1	34,4
	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM	% ROM
Cat. 1	4,4 9,1	4,1 27,5	6,7 50	3,5 33,3	4,7 16,6	0,6 66,7	6,9 58,3	ND 26,3	10,6 42,8
Cat. 2	40,5 1,5	48,6 11,5	34,7 1,9	35,9 8,4	56,1 0,7	49,1 9,38	31,2 6,4	ND 7,2	46,1 4,1
Cat. 3	0,8 37,5	0,5 66,7	8,3 58,3	9 46,1	7,2 88,8	1,6 28,6	14,9 69,2	ND 76,9	7,6 52,7
Cat. 4	22,8 96,9	1,4 88	4,3 100	16,2 57,1	9,5 100	4 100	8,6 96,7	ND 82,3	2 91,7
Cat. 5	98,2 98,2	45,4 99,6	46 100	26,8 90,7	22,5 100	44,8 99,8	38,4 99,3	ND 100	33,7 100
Sp	92,2	79,9	98,5	96	98,9	97,9	96,3	92,6	98
Se	99,2	98,7	95,3	94,9	98,6	96,9	91,9	95,1	85
VPP	95,5	98,4	96,3	97,2	94,8	99,6	ND	94,9	91
VPN	98,5	83,2	98,1	92,9	99,3	86,3	ND	92,8	97

Figura 3. Resum de la revisió bibliogràfica i comparativa amb els nostres resultats.

En la categoria 3, més de la meitat dels casos van ser diagnosticats de limfoma, sent el 50% dels casos limfomes difusos de cèl·lules grans B amb o sense component de limfoma fol·licular d'alt grau. La presència d'escasses cèl·lules atípiques grans disperses en un fons d'aspecte reactiu va ser el quadre citològic més característic en aquests casos. En aquests casos, on identifiquem gangli limfàtic sense evidència d'infiltració per carcinoma, el ROSE també ens podria ajudar en la gestió de la mostra i remetre part a estudis addicionals. Considerem, per tant, que s'ha de valorar la implementació d'aquest tipus de valoració ràpida en els serveis on no es faci de manera rutinària.

Tenim pocs casos categoritzats com a SFMCat4 (n=16) però els nostres resultats no difereixen dels publicats anteriorment (4, 5, 7). De la gran majoria tenim correlació histològica (12 casos) i estan en context de patologia limfoproliferativa.

La majoria de casos positius MCat5 van resultar en pacients relacionades amb estadiatge/ patologia mamària. Com a explicació a aquest resultat, a tenir

en compte que només es puncionen aquells ganglis radiològicament sospitosos. A més, és possible que en algunes patologies, com a les síndromes limfoproliferatives, alguns ganglis siguin més profunds i/o difícils d'accedir o puncionar i hagin quedat alguns inclosos en la categoria NDCat1.

Els paràmetres de rendibilitat diagnòstica obtinguts permet confirmar que la PAAF-GL és una tècnica fiable en el diagnòstic de limfadenopaties, amb una alta sensibilitat i especificitat i valors predicits positius i negatius i també són similars als descrits en estudis previs (4-11).

CONCLUSIÓ

La PAAF-GL és una tècnica eficaç en el diagnòstic de limfadenopaties. L'aplicació de tècniques addicionals permet millorar la rendibilitat diagnòstica. L'aplicació del sistema de Sydney millora la uniformitat i la reproductibilitat en els diagnòstics citològics, i permet l'estratificació del risc de malignitat sobre citologia, pel que té un impacte en el maneig clínic dels pacients. ■

Bibliografia

1. Pambuccian SE. Overview of ancillary methods in lymph node FNA diagnosis. In: Pambuccian SE, Bardales RH, editors. *Lymph Node Cytopathology*. Springer; 2011 doi: 10.1007/978-1-4419-6964-4_2.
2. Zeppa P. Hematocytology: why? *Cytopathology* 2012; 23:73-75 PMID: 22429284.
3. Al-Abbadi MA, Barroca H, Bode-Lesniewska B et al. A proposal for the performance, classification and reporting of lymph node fine-needle aspiration cytopathology: the Sydney system. *Acta Cytol.* 2020; 64: 306-322 PMID: 32454496.
4. Vigliar E, Acanfora G, Iaccarino A et al. A Novel Approach to Classification and Reporting of Lymph Node Fine-Needle Cytology: Application of the Proposed Sydney System. *Diagnostics (Basel)* 2021; 21;11(8): 1314 PMID: 34441249.
5. Gupta P, Gupta N, Kumar P et al. Assessment of risk of malignancy by application of the proposed Sydney system for classification and reporting lymph node cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2021; 129(9): 701-718 PMID: 33830657.
6. Makarenko VV, DeLelys ME, Hasserjian RP et al. Lymph node FNA cytology: Diagnostic performance and clinical implications of proposed diagnostic categories. *Cancer Cytopathol.* 2022; 130(2): 144-153 PMID: 34661975.
7. Caputo A, Ciliberti V, D'Antonio A et al. Real-world experience with the Sydney System on 1458 cases of lymph node fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2022; 33(2): 166-175 PMID: 34817104.
8. Uzun E, Erkilic S. Diagnostic accuracy of Thinprep® in cervical lymph node aspiration: Assessment according to the Sydney system. *Diagn Cytopathol.* 2022;50(5): 253-262 PMID: 35148033.
9. Ha HJ, Lee J, Kim DY et al. Utility and Limitations of Fine-Needle Aspiration Cytology in the Diagnosis of Lymphadenopathy. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13(4): 728 PMID: 36832214.
10. Ahuja S, Malviya A. Categorisation of lymph node aspirates using the proposed Sydney system with assessment of risk of malignancy and diagnostic accuracy. *Cytopathology* 2022; 33(4): 430-438 PMID: 34957622.
11. Balasubramanian NB, Shanmugasundaram S, Sundari Amirthakatesan A. The application of the proposed Sydney system for reporting lymph node cytopathology: A five year experience of an academic institution in south India. *Acta Cytol.* 2023;14 PMID: 36917967.
12. Sundling KE, Kurtycz DFI. Standardized terminology systems in cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2019; 47:53-63 PMID: 30499199.
13. Pitman MB, Black-Schaffer WS. Post-fine-needle aspiration biopsy communication and the integrated and standardized cytopathology report. *Cancer Cytopathol.* 2017; 125: 486-493 PMID: 28609004.
14. Faquin WC, Rossi ED. The Milan system for reporting salivary gland cytopathology © Springer International Publishing AG 2018 doi.org/10.1007/978-3-319-71285-7.
15. Alkuwari E, Auger M. Accuracy of fine-needle aspiration cytology of axillary lymph nodes in breast cancer patients: a study of 115 cases with cytology-histologic correlation. *Cancer* 2008; 114(2): 89-93 PMID: 18286535.
16. Ewing DE, Layfield L, Joshi CL et al. Determinants of false-negative fine-needle aspirates of axillary lymph nodes in women with breast cancer: lymph node size, cortical thickness and hilar fat retention. *Acta Cytol.* 2015; 59(4): 311-314 PMID: 26422248.
17. Gilani SM, Fathallah B, Al-Khafaji BM. Preoperative fine needle aspiration of axillary lymph nodes in breast cancer: clinical utility, diagnostic accuracy and potential pitfalls. *Acta Cytol.* 2014; 58:248-254 PMID: 24923670.