

LA PAAF EN PATOLOGIA MAMÀRIA: UNA TÈCNICA ÚTIL I VIGENT.

Dra Lara Pijuan;

Hospital Universitari Bellvitge; L'Hospitalet de Llobregat

INTRODUCCIÓ:

El diagnòstic d'una massa mitjançant punció aspiració amb agulla fina (PAAF) va ser introduït per Martin i Ellis al Memorial Hospital for Cancer de Nova York fa més de 60 anys¹. Van presentar els procediments tècnics emprats i els resultats en l'obtenció de teixit en 65 lesions sospitoses de neoplàsia per al seu estudi histològic mitjançant punció-aspiració i van observar que la PAAF permet un ús improvisat i immediat, no requereix hospitalització, preparació minuciosa ni grans molèsties i es realitza amb pocs minuts de temps i van determinar que les indicacions per a la biòpsia per punció aspiració serien les masses tumorals situades per sota de la superfície del teixit normal en les quals l'exposició quirúrgica es considera contraindicada per qualsevol motiu. Aquesta tècnica no es podria realitzar si hi ha perill de disseminació local o general de la malaltia a través de la ferida, en casos amb risc d'hemorràgia o infecció o de interferència a la cirurgia posterior i si hi ha inconvenients físics o mentals pel pacient o que la informació que s'obtingui no tingui valor pel pacient sinó només interès acadèmic.

Amb el temps es va veure que la PAAF no té gairebé cap dels inconvenients descrits per Martin i Ellis i que amb la tècnica adequada i la cooperació entre el cirurgià/radiòleg i el patòleg, és el mètode de punció més universalment aplicable.

PAAF EN PATOLOGIA MAMÀRIA:

Quan parlem de PAAF en patologia mamària es fa referència principalment a la citologia per PAAF, la secreció del mugró, el rentat ductal i l'examen citològic de l'empremta però també s'inclou l'estudi citològic dels ganglis en relació a la patologia mamària, el qual es pot fer al moment del diagnòstic del tumor mamari o intraoperatoriament durant la intervenció quirúrgica del càncer de mama amb el gangli limfàtic sentinella.

La secreció del mugró és la tercera causa de visita a l'especialista (10 % de totes les visites ginecològiques) després de la mastàlgia i la massa.

Habitualment son degudes a una causa benigne (papil·loma, ectasia ductal) però té una incidència de càncer del 0,5 al 23,1 %².

Es considera patològica en cas de ser unilateral, sanguinolenta, serosa o persistent a través d'un ducte. No totes necessitaran tractament quirúrgic pel que es necessita algun test diagnòstic i la biòpsia és cara i invasiva. La citologia de la secreció del mugró s'obté provocant la secreció mamària mitjançant un massatge i examinant la cel·lularitat obtinguda. Totes les extensions tenen un fons proteínic. Els canvis benignes serien veure cèl·lules ductals amb metaplàsia apocrina, histiòcits i cèl·lules inflamatòries i quan es veuen grups tridimensionals i cèl·lules amb atípia, o discohesives ja considerar el diagnòstic diferencial de papil·loma i carcinoma.

És una tècnica amb un elevat número de resultat falsos negatius donat el número limitat de cèl·lules que se n'obtenen pel que té una utilitat limitada. La manera d'aconseguir major nombre de cèl·lules seria utilitzant el rentat ductal, on es canalitza el ducte afecte amb una cànula i es renta amb solució salina.

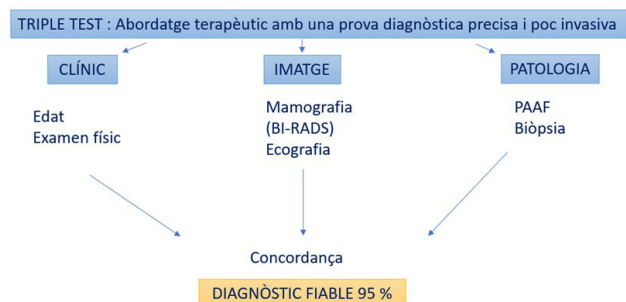


Figura 1. Proves que conformen el Triple Test per l'abordatge terapèutic del càncer de mama

Per definir la millor estratègia terapèutica en el càncer de mama és necessari un examen clínic, radiològic i patològic, i és el que s'anomena el Triple Test 3,4. Això estalviarà un trauma físic, emocional i psicològic a la pacient.

En el Triple Test s'han de valorar en conjunt els resultats clínics, els de la imatge i els de la patologia. Si els 3 resultats son concordants entre ells, el diagnòstic es pot considerar d'una fiabilitat del 95 %. En quant un d'ells no concordi s'ha de seguir realitzant més proves a la pacient per arribar a un diagnòstic final.

A nivell de Imatge els radiòlegs utilitzen publicat pel Col·legi Americà de Radiologia (ACR) des de 2013, el Sistema BI-RADS (Breast Image Reporting and Data System) com a sistema estandarditzat de classificació en mamografia, ressonància i ecografia de mama. Es basa en la correlació de les característiques radiològiques de les imatges amb el risc de càncer, gradat de l'1 al 6 on com major és la categoria més gran és el risc de càncer i per tant requerirà biòpsia. En general, una biòpsia de mama està indicada en qualsevol pacient amb un quist complex, una massa sòlida, una massa sòlida indeterminada o sospitosa, microcalcificacions indeterminades o sospitoses i una distorsió arquitectònica sospitosa⁵.

Final Assessment Categories			
Category	Management	Likelihood of cancer	
0	Need additional imaging or prior examinations	Recall for additional imaging and/or await prior examinations	n/a
1	Negative	Routine screening	<u>Essentially 0%</u>
2	Benign	Routine screening	<u>Essentially 0%</u>
3	Probably Benign	Short interval-follow-up (6 month) or continued	<u>>0% but ≤ 2%</u>
4	Suspicious	Tissue diagnosis	4a. low suspicion for malignancy (>2% to ≤ 10%) 4b. moderate suspicion for malignancy (>10% to ≤ 50%) 4c. high suspicion for malignancy (>50% to <95%)
5	Highly suggestive of malignancy	Tissue diagnosis	<u>≥95%</u>
6	Known biopsy-proven	Surgical excision when clinical appropriate	n/a

Figura 2. Categories de BI-RADS amb el maneig clínic i la probabilitat de càncer⁵

A nivell de patologia per tal de fer el diagnòstic de càncer de mama es pot realitzar la PAAF guiada per ecografia que té com avantatges que és un procediment barat i ràpid però com a limitacions principals que no distingeix entre carcinoma in situ o invasiu i que és inadequat per explorar microcalcificacions; i la biòpsia amb agulla gruixuda (BAG). Tot i que s'ha substituït en gran mesura per la biòpsia amb agulla gruixuda, la PAAF pot augmentar la taxa de precisió si es combinen ambdues proves, minimitzant els resultats falsos negatius de la biòpsia amb agulla gruixuda (BAG) relacionats amb problemes de mostreig, ja que a la PAAF es realitzen més passis d'agulla.

En la figura 3 s'observa la comparativa entre ambdues tècniques diagnòstiques, en resum la PAAF té com a avantatges tècniques que no requereix anestèsia ni sistema de visualització amb ecografia si la lesió és palpable, és ràpida, de baix cost i sense gaires complicacions, en canvi la BAG és més útil si volem realitzar estudis immunohistoquímics i de biomarcadors per la fixació de la mostra, dona el grau nuclear, observem invasió vascular o perineural i la dificultat diagnòstica amb les lesions papil·lars, malgrat ser-hi també, poden ser menors que en la PAAF.

Compare and contrast the diagnostic modalities: Core needle biopsy and fine-needle aspiration cytology

Features	CNB	FNAC
Sensitivity	High	Lower/equivalent to CNB
Specificity	High	Lower/equivalent to CNB
Positive predictive value	High	Equivalent to CNB
Negative predictive value	Higher especially in gray zone lesions	High but variable
False positivity	Low	Low
False negativity	Variable; at times higher than FNAC	Variable
Inadequacy	Variable	Variable (difficult to obtain a good sample in fibrocollagenous lesion)
Necessity for anesthesia	Required	Not required
Necessity for radiology guidance	Required always	May be required in nonpalpable lesions
Turn-around time	Relatively more	Relatively less
Cost	Higher	Low
Complications	Low	Very low
Therapeutic aspiration	Not possible	Can be possible
Immunohistochemistry for steroid receptors, growth factor receptor and proliferative index	Reliable	Possible but some people question its reliability
Tumor grading	Performed and reliable	Performed and less reliable
Detection of in-situ component	Possible	Not possible
Lymphovascular emboli	Possible	Not possible
Perineural invasion	Possible	Not possible
Diagnostic difficulty in papillary lesions including subtyping	Low to moderate	High
Diagnostic difficulty in preneoplastic lesions	Low	High
Diagnostic difficulty in radial scar/complex sclerosing lesions	Moderate	High
Diagnostic difficulty in fibroadenoma and benign phyllodes tumor	Low to moderate	Low to moderate

FNAC: Fine-needle aspiration cytology; CNB: Core needle biopsy

Figura 3. comparativa entre ambdues tècniques diagnòstiques, CNB: Core Needle Biopsy (BAG); FNAC: Fine Needle Aspiration Cytology (PAAF)⁶

En les guies de la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)-GEICAM (Spanish Breast Cancer Research Group)-SOLTI (Spanish Collaborative Group for the Study, Treatment and Other Experimental Strategies in Solid Tumors) tant per estadis inicials com avançats es recomana la BAG per al diagnòstic del càncer de mama i es recomana tant la PAAF com la BAG pel diagnòstic del ganglis limfàtics sospitosos^{3,7}.

Si fem ús del Triple Test, en els casos en què l'avaluació clínica i radiològica indiquen lesions benignes o quístiques, es recomana la PAAF, mentre que per a les lesions no palpables i les que presenten microcalcificacions, la BAG representa una millor alternativa⁸. Malgrat això, la tècnica a utilitzar dependrà també de quant de sospitosa sigui la lesió, la mida, en quina part de la mama es troba, si hi ha més d'una zona sospitosa, l'estat general de salut i les preferències personals.

ACTUALITZACIÓ EN PATOLOGIA MAMÀRIA

SISTEMA DE YOKOHAMA PELS INFORMES EN PATOLOGIA MAMÀRIA:

El desenvolupament del sistema Yokohama per informar la citopatologia mamària (IAC) va començar al Congrés Internacional de Citologia de Yokohama de l'IAC i es va anunciar en una publicació del 2017. El llibre de text es va publicar el 2020 i per primera vegada, es van detallar les característiques citopatològiques diagnòstiques clau de lesions i tumors de mama com a part d'un sistema d'informes. L'objectiu d'aquest sistema és l'estandardització dels informes citològics de PAAF de mama i d'aquesta manera es millora la qualitat dels informes, la comunicació amb els clínics i sobretot l'atenció al pacient⁹. En la Figura 4 hi ha agrupades les 5 categories diagnòstiques amb les recomanacions pel tractament, el risc de malignitat i com actuar segons els resultats obtinguts durant la tècnica de la Valoració ràpida in situ (Rapid On Site Evaluation o ROSE). La tècnica de ROSE millora el rendiment disminuint el nombre de Insuficients i atípics, i augmentant els diagnòstics de "sospita de de malignitat" i "maligne", permetent una derivació a biòpsia quan sigui necessari¹⁰.

Table 1.1 Categories, risk of malignancy and summary of management recommendations

Category	ROM ^{a,b}	Management ^c	LMHCIX ^d	Comment
Insufficient	2.6–4.8%	Review clinical & imaging findings: If imaging indeterminate or suspicious, repeat FNAB or proceed to CNB; if imaging benign consider repeat FNAB	Review clinical; if indeterminate or suspicious repeat FNAB	At ROSE, if inadequate due to a technical issue or the material does not explain the clinical or imaging findings, repeat FNAB up to a total of 3 times, ideally using ultrasound guidance. If FNAB still insufficient, proceed to CNB
Benign	1.4–2.3%	Review clinical & imaging: if 'triple test' benign, no further biopsy required and review depends on the nature of the lesion; if clinical &/or imaging indeterminate or suspicious, repeat FNAB or proceed to CNB	Review clinical; if benign nil further; if suspicious repeat FNAB	At ROSE, if the cellular material does not explain the clinical or imaging findings, repeat FNAB, up to a total of 3 times, using ultrasound guidance. Follow-up depends on the nature of the lesion, e.g. abscess, 2 weeks after antibiotics; fibroadenoma, 12 months. Some centres review in line with screening programme policy
Atypical	13–15.7%	Review clinical & imaging: repeat FNAB if atypia considered likely to be due to a technical issue. If good material available and atypical, repeat FNAB or preferably proceed to CNB. ^e	Review clinical and repeat FNAB; manage based on FNAB category. If further FNAB atypical, consider excisional biopsy	At ROSE, if atypia is considered due to a technical issue, repeat FNAB; if cellular material adequate and atypical, proceed to CNB
Suspicious	84.6–97.1%	Review clinical & imaging: CNB is mandatory. ^f	If no CNB available, excision biopsy	At ROSE proceed to CNB
Malignant	99.0–100%	Review clinical & imaging: proceed to CNB. If any discrepant findings, if 'triple test' is concordant and malignant, proceed to definitive management. ^{g,h}	If no CNB available, excision biopsy	At ROSE may proceed to CNB

ROM risk of malignancy, FNAB fine needle aspiration biopsy, CNB core needle biopsy, ROSE rapid on-site evaluation

Figura 4. Terminologia uniforme en 5 categories de risc de malignitat amb recomanacions pel tractament¹⁰

ESTUDI DELS GANGLIS LIMFÀTICS EN PATOLOGIA MAMÀRIA:

L'estat dels ganglis limfàtics regionals és un dels predictors pronòstics a llarg terme més importants en el càncer de mama i determina la necessitat de teràpia adjuvant sistèmica. Per l'estadiatge axil·lar regional en cas de càncer de mama en estadi precoç es farà Ecografia axil·lar.

La Ecografia permet realitzar procediments diagnòstics (PAAF/BAG) i es pot realitzar simultani a la biòpsia de mama.

En la Figura 5 s'observa la gradació segons la classificació de BEDI pel gangli axil·lar, segons la qual es realitzarà PAAF dels ganglis sospitosos per Ecografia (BEDI 5 i 6), en canvi els BEDI de categoria 1 a 4 no caldrà punxar-los perquè hi ha un alt valor predictiu negatiu de la tècnica per excloure metàstasi¹¹. Segons el resultat de la PAAF es decideix si realitzar resecció de ganglis limfàtics axil·lars o biòpsia de gangli limfàtic sentinella.

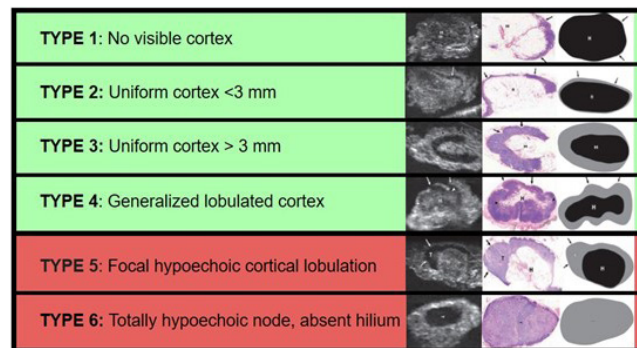


Figura 5. Categoria de BEDI per classificació dels ganglis axil·lars

GANGLI LIMFÀTIC SENTINELLA:

El concepte de gangli limfàtic sentinella (GLS), primer gangli limfàtic que rep drenatge d'un tumor, es remunta a la dècada dels 1970. La seva utilitat en el càncer de mama consisteix en el tractament conservador de l'axella ja que això comporta menor morbiditat i millor qualitat de vida sense afectació de la supervivència global¹². El GLS es localitza injectant una substància radioactiva o un tint blau a prop del tumor. Aquesta substància flueix a través dels conductes limfàtics fins als ganglis limfàtics i aquests es poden localitzar durant l'acte quirúrgic per extreure'ls.

La tècnica del GLS estaria contraindicada en tumors multicèntrics o grans, pacients amb intervencions prèvies a la mama o l'axella o en dones embarassades i en malaltia metastàtica¹³.

Els mètodes intraoperatoris més utilitzats per a l'avaluació dels GLS són¹²:

- Empremta citològica: Tècnica econòmica, fàcil d'usar i ràpida amb excel·lents detalls cel·lulars ja que s'eviten els artefactes de congelació. Com a inconvenient té que no pot determinar la mida de la metàstasi i per això es considera un mètode suplementari, no independent.

- Secció congelada: s'ha de tallar finament en increments de 2 mm, presentar-los íntegrament i avaluar-los almenys un sol nivell d'H&E.

Es podrà mesurar si és una afectació de cèl·lules aïllades (N0(i+): <0.2mm), una micrometàstasi (N1mi: 0.2-2 mm) o una macrometàstasi (N1>2 mm).

- One-Step Nucleic Acid u OSNA, prova molecular que empra la transcripció inversa i l'amplificació isotèrmica loopmediada de l'ARNm de la citoqueratina 19 (CK19). És per aquest motiu que aquesta tècnica està contraindicada en els casos que el tumor de mama sigui CK19 negatiu o positiu però amb tinció heterogènia i en pacients que ja s'han tractat prèviament amb neoadjuvència.

Segons la European Society for Medical Oncology (ESMO) i la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), es recomana la biòpsia del GLS sobre la limfadenectomia axil·lar en pacients en estadis inicials sotmesos a cirurgia conservadora amb aixella clínicament negativa (cN0) avaluada mitjançant ecografia. A més, no es requereix tampoc limfadenectomia axil·lar en casos de GLS positiu amb baixa càrrega de malaltia, com ara micrometàstasis (de 0.2 a 2 mm) o fins a 2 ganglis limfàtics metastàtics, considerant-se la radioteràpia (RT) axil·lar com una alternativa vàlida. D'aquí la importància de poder mesurar la metàstasi i la dificultat de fer-ho en citologia.

En aquells casos que tenien un gangli axil·lar clínicament positiu (cN1) i que han aconseguit una resposta clínica completa després de neoadjuvència també es pot evitar la limfadenectomia axil·lar si es troben >3 GLS i son negatius o el gangli/s que va/n ser positiu/s a l'inici del tractament ara també és/son negatiu/s. Aquesta valoració s'ha de fer en tall congelat i no per OSNA. Qualsevol malaltia ganglionar residual després de neoadjuvència a la biòpsia del gangli sentinella sol justificar limfadenectomia axil·lar (els assajos amb RT estan en curs).

Els pacients amb malaltia axil·lar (cN2) també han de patir limfadenectomia axil·lar, independentment de la resposta a neoadjuvència.

MISSATGES PER ENDUR-SE A CASA:

La PAAF amb ROSE pot millorar el diagnòstic precoç i precís de les lesions mamaríes, evita diagnòstics erronis i dona estimacions més fiables de ROM.

La PAAF és una tècnica útil en països de rentes més baixes on la BAG és una opció cara o en centres amb experiència.

La negativitat de la citologia no descarta una lesió neoplàsica i la positivitat no distingeix entre carcinoma in situ o invasiu.

L'empremta per a l'estudi del gangli sentinella és una tècnica econòmica, fàcil i ràpida però manca poder donar les dimensions de la metàstasi.

És important avaluar múltiples tècniques diagnòstiques (Triple Test) per incrementar la taxa de diagnòstics correctes. ■

Bibliografia

1. Martin HE, Ellis EB. Bopsy by needle puncture and aspiration. *Ann Surg* 1930; 92: 169-181.PMID: 17866350 DOI: 10.1097/00000658-193008000-00002
2. Kamali GH, Kamali S. The Role of Ductal Lavage Cytology in the Diagnosis of Breast Cancer. *Arch Iran Med* . 2022 Nov 1;25(11):748-754.PMID: 37543900 DOI:10.34172/aim.2022.118
3. Ayala de la Peña F. et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2647-2664.PMID: 37326826 DOI: 10.1007/s12094-023-03215-4
4. Suman Kharkwal et al. Triple test in carcinoma breast. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Oct, Vol-8(10): NC09-NC11.PMID: 25478391 DOI:10.7860/JCDR/2014/9237.4971
5. <https://radiologyassistant.nl/breast/bi-rads/bi-rads-for-mammography-and-ultrasound-2013>
6. Mitra S, Dey P. Fine-needle aspiration and core biopsy in the diagnosis of breast lesions: A comparison and review of the literature. *Cytojournal* 2016 Aug 31;13:18.PMID: 27651820 DOI: 10.4103/1742-6413.189637
7. Garcia-Saenz JA et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clinical and Translational Oncology* (2023) 25:2665-2678.PMID: 37148499 DOI:10.1007/s12094-023-03203-8
8. Garpis N. A Proposed Cytodiagnostic Approach for Breast Lesions. *Maedica (Bucur)*. 2023 Jun;18(2):376-379. PMID: 37588828 DOI: 10.26574/maedica.2023.18.2.376
9. Field AS, Raymond WA, Schmitt F. *The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology*. Springer; 2020
10. Agrawal N. Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology of Breast Lesions Using the International Academy of Cytology Yokohama System and Rapid On-Site Evaluation: A Single-Institute Experience. *Acta Cytologica* 2021; 65:463-477.PMID: 34515039 DOI: 10.1159/000518375
11. Bedi, D.G. Cortical morphologic features of axillary lymph nodes as a predictor of metastasis in breast cancer: in vitro sonographic study. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2008, 191, 646-652.PMID: 18716089 DOI: 10.2214/AJR.07.2460
12. Zhang-Yin J. Update on Sentinel Lymph Node Methods and Pathology in Breast Cancer. *Diagnostics* 2024, 14, 25.PMID: 18716089 DOI: 10.2214/AJR.07.2460
13. Cardoso F. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 1194-1220, 2019.PMID: 31161190 DOI: 10.1093/annonc/mdz173