

ESTANDARDITZACIÓ DE LA CITOLOGIA RESPIRATÒRIA. EXPERIÈNCIA EN EL CONSORCI HOSPITALARI DE VIC.

**Gisela Margarit Torras; Montse Sardà Roca; Salma Al Galmaue El Masoudi ;
María Alejo Sánchez**
Consorti Hospitalari de Vic;

INTRODUCCIÓ

L'any 2022 l'Acadèmia Internacional de Citologia (IAC), l'Agència Internacional per a la Recerca sobre el Càncer (IARC) i l'Organització Mundial de la Salut (WHO) han publicat el Sistema per informar la Citologia Respiratòria amb l'objectiu d'establir una nomenclatura estandarditzada que pugui ser utilitzada internacionalment (1). Classifiquen els resultats de les mostres respiratòries (Espot, Rentat Broncoalveolar (BAL), Broncosapirat (BAS), Raspallat bronquial i Puncions amb Agulla Fina (PAAF)) en cinc categories: "Insuficient/Inadequada/No diagnòstica", "Benigna", "Atípica", "Sospitosa per a malignitat" i "Maligna", cadascuna amb una definició clara, un risc de malignitat (ROM) associat i un algorisme de maneig suggerit (2). La definició de cadascuna de les categories està descrita en la Taula 1.

Al servei d'Anatomia patològica del Consorci Hospitalari de Vic (CHV), amb el propòsit d'incorporar aquest nou sistema, hem fet una anàlisi retrospectiva dels resultats de les citologies respiratòries obtingudes durant l'any 2022.

Materials i Mètodes

En aquesta anàlisi s'han inclòs les mostres respiratòries (Espurts, BAL i BAS) obtingudes durant el 2022 en el Consorci Hospitalari de Vic i diagnosticades en les categories: "No diagnòstica", "Benigna", "Atípica", "Sospitosa per a malignitat" i "Maligna" segons els criteris del nostre laboratori. La categoria de "No diagnòstica" s'utilitza per als casos en què la mostra no és adequada per presentar escassa cel·lularitat, mala preservació, fixació o tinció, o enfosquiment per sang o inflamació.

CATEGORIES	DEFINICIÓ
I. INSUFICIENT/ INADEQUADA/ NO DIAGNÒSTICA	<ul style="list-style-type: none"> • No explica les troballes en la imatge o els símptomes clínics.
II. BENIGNA	<ul style="list-style-type: none"> • Característiques citològiques inequívokes benignes que poden ser, o no, diagnòstic d'un procés específic no neoplàsic o neoplàsia benigna.
III. ATÍPICA	<ul style="list-style-type: none"> • Característiques observades en lesions benignes amb trets mínims que poden augmentar la possibilitat d'una lesió maligna però insuficients en nombre o qualitat per diagnosticar un procés o lesió, benigne o maligne.
IV. SOSPITÓS PER A MALIGNITAT	<ul style="list-style-type: none"> • Alguns criteris que suggereixen malignitat però insuficients en nombre o qualitat per fer un diagnòstic inequívoc de malignitat.
V. MALIGNA	<ul style="list-style-type: none"> • Inequívocament presenten característiques citopatològiques de malignitat.

Taula 1. Definició de les categories diagnòstiques del Sistema Internacional per a informar citologia respiratòria.

Hem recollit els resultats conjuntament amb les dades epidemiològiques i clíniques dels pacients com l'edat, sexe i diagnòstic histopatològic en un full de càlcul Microsoft Excel 2016, on hem calculat la incidència, ROM (nombre de casos malignes confirmats/nombre total de casos en aquesta categoria) i correlació amb la histologia (prenent com a Gold Standard la biòpsia).

RESULTATS

Després de fer una localització paramètrica en el nostre sistema d'informació hem obtingut 254 mostres, el 70% es correspon a pacients homes mentre que el 30% són dones. La mitjana d'edat és de 65 anys (17 - 90). La distribució de les citologies és de: 71% BAS 71%, 26% BAL i 3% Esputs (Taula 2).

Incidència i ROM:

Les mostres es classifiquen en: 17 (7%) "No diagnòstiques", 201 (79%) "Benignes", 9 (3,5%) "Atípiques", 9 (3,5%) "Sospitoses per a malignitat" i 18 (7%) "Malignes".

Els ROM són respectivament: 25%, 24,8%, 78%, 100% i 100%. Si fem el càlcul d'incidència descartant els BAL a causa de la seva baixa sensibilitat per a diagnosticar malignitat (23% segons la WHO) (3), el nombre i incidència per categoria serien els següents: 3 (2%) "No diagnòstiques", 149 (79%) "Benignes", 9 (5%) "Atípiques", 9 (5%) "Sospitoses" i 17 (9%) "Malignes".

CATEGORIES	PSC (2016)		JLCS-JSCC (2020)		WHO-IARC-IAC (2022)		CHV 2022	
	ROM	INCIDÈNCIA	ROM	INCIDÈNCIA	ROM	INCIDÈNCIA (aproximada)	ROM	INCIDÈNCIA
I. INSUFICIENT/INADEQUADA/ NO DIAGNÒSTICA	40%	16%	NA		43-53%	16%	25%	7%
II. BENIGNE	24-43% (neoplàsia NA)	53% (+ 0,4% neoplàsia)	19,3%	40,2% (II i III)	19-64%	50%	24,8%	79%
III. ATÍPICA	54%	5,4%	45,6%		46-55%	5%	78%	3,5%
IV. SOSPITÓS PER A MALIGNITAT	82 %	2,1%	74,7%		75-88 %	5%	100 %	3,5%
V. MALIGNE	77-100%	23,1%	88,1%	59,9% (IV i V)	87-100%	20%	100%	7%

Taula 2. Dades demogràfiques de les citologies respiratòries diagnosticades al consorci Hospitalari de Vic el 2022.

Correlació amb la histologia:

Del total de mostres citològiques, 72 tenen biòpsia endobronquial concomitant (28,4%). D'aquestes, 55 (76,4%) són concordants, 12 (16,7%) no són concordants i en 5 (6,9%) no s'ha pogut fer correlació perquè el material era insuficient en la citologia o en la biòpsia.

Si ho mirem per categories, hem vist que, dels 72 pacients amb citologia i biòpsia concomitant, les menys concordants són les diagnosticades com a "Benignes" amb un 65% de concordança, mentre que obtenim un 100% de correlació amb la resta de categories.

Referint-nos als 149 casos de citologia "Benigna", 75 casos presenten sospita de neoplàsia pulmonar per la clínica o per la imatge.

En tots aquests pacients se'ls fa una broncoscòpia, però només en 13 casos s'identifiquen lesions endobronquials sospitoses de les que s'obté biòpsia. En 10 d'aquestes biòpsies, amb lesió endobronquial i citologia negativa, trobem anomalies histològiques. Revisem, d'aquests casos, les 10 citologies no concordants aplicant els criteris del sistema internacional i reclassifiquem una mostra com a "Atípica" i la resta com a "No diagnòstiques" perquè no expliquen les troballes en la imatge o els símptomes clínics.

Per tant, després de la revisió, els resultats d'incidència variarien a 26 (10%) "No diagnòstica", 191 (75%) "Benignes", 10 (4%) "Atípiques", 9 (4%) "Sospitoses per a malignitat" i 18 (7%) "malignes". I els resultats del ROM canviarien respectivament a: 38,5%, 14,1%, 80%, 100% i 100%.

Del 7% de citologies "Malignes", el 41% són Carcinoma No Cèl·lula Petita No Especificat (NSCC-NOS), 35% de carcinoma de cèl·lules escamoses, 18% de carcinoma de cèl·lules petites i 6% d'adenocarcinoma. Aplicant l'algoritme i terminologia del sistema internacional (Figura 1), i després de correlacionar amb la biòpsia endoscòpica, on s'han realitzat tècniques d'immunohistoquímica, obtenim que els NSCC diagnosticats en un primer moment es distribuïrien en: 12% NSCC-NOS, 6% NSCC a favor de carcinoma de cèl·lules escamoses i 23% NSCC a favor d'adenocarcinoma (Figura 2).

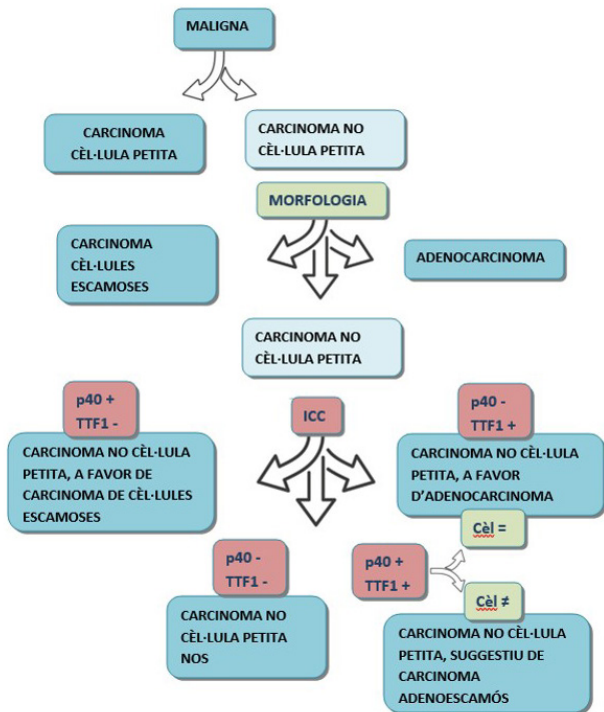


Figura 1. Algoritme per classificar les mostres citològiques malignes per adenocarcinoma i carcinoma de cèl·lules escamoses.

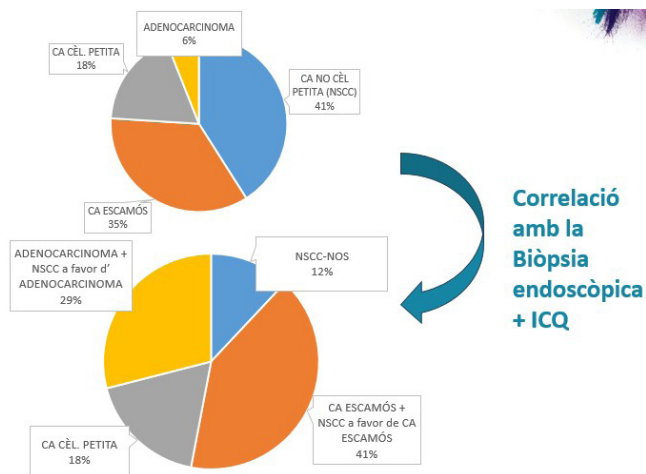


Figura 2. Distribució dels resultats de les citologies malignes.

DISCUSSIÓ

El 2016, la Societat de Citopatologia Papanicolaou (PSC) va proposar un sistema que comprèn sis categories: "No diagnòstica", "Benigna", "Atípica", "Neoplàsica: Benigna o de potencial maligne incert", "Sospitosa per a malignitat" i "Maligna" (4-5). Per altra banda, la Societat Japonesa de Càncer de Pulmó (JLCS) i la Societat Japonesa de Citologia Clínica (JSCC) van proposar el 2020 un nou sistema d'informe de la citologia respiratòria (sistema JLCS-JSCC) basat en tres passos. En primer lloc, aquest últim sistema, divideix les mostres com a adequades per a l'avaluació diagnòstica o inadequades. En un segon pas, si les mostres són adequades, es classifiquen en les quatre categories: "Negativa per a malignitat", "Cèl·lules atípiques", "Sospitosa per malignitat" i "Maligna". (6-7). En la Taula 3 es mostren els ROM per categoria dels diferents sistemes, així com la incidència de cadascuna. Hem ajustat totes les categories a les del sistema internacional, ajuntant les categories II-IV del sistema de la PSC, i agrupant les I-II i III-IV de la japonesa. Ho hem comparat amb els ROM i el percentatge d'incidència obtinguts en el CHV. En el nostre estudi, hem vist que el ROM en la categoria "Benigna" és més baix en comparació als sistemes descrits i la incidència de les nostres mostres "No diagnòstiques", "Benignes" i "Malignes" també difereix. Creiem que pot ser degut a l'escàs nombre de mostres que disposem i al fet que utilitzem la categoria de "No diagnòstic" només per als casos en què el material és insuficient o inadequat. El sistema internacional utilitza, a més, la categoria "Insuficient/Inadequat/No diagnòstic" quan hi ha material benigne considerable, però les característiques observades no representen la lesió pulmonar vista a la imatge.

Dades demogràfiques	N	%	mitjana
Mostres	254		
BAS	181	71	
BAL	65	26	
ESPUT	8	3	
Edat			65
Homes			70
Dones			30

Taula 3. Comparació del Risc de Malignitat i Incidència entre els diferents sistemes i els resultats obtinguts al CHV.

Els serveis d'anatomia patològica haurien de consensuar un terme, "Insuficient", "Inadequat" o "No diagnòstic" i aplicar-lo de manera rutinària en els informes de citologia. Es recomana utilitzar "Insuficient" o "Inadequat" per als casos amb material tècnicament insuficient, i "No diagnòstic" per als casos amb abundant material benigne però amb una lesió sospitosa de procés neoproliferatiu. Una alternativa seria classificar-los com a categoria "Benigna" i afegir el comentari a l'informe: "el material pot no representar la lesió observada a la imatge".

Quan revisem les nostres citologies "Benignes" no concordants amb la biòpsia endoscòpica, amb els criteris del sistema internacional, només una de les mostres la requalifiquem com a "Atípia" i la resta com a "No diagnòstiques". Després de la revisió, els resultats d'incidència i ROM dels "No Diagnòstic" canvien lleugerament i ens apropa als valors publicats dels sistemes estandarditzats. Però val dir que els nostres resultats, inicials i després de les revisions, no difereixen d'un estudi publicat recentment amb 1518 casos (R Meena, 2024): 9,3% no diagnòstics, 80,4% benignes, 0,2% atípiques, 2,1% sospitoses per a malignitat i 8% malignes (9).

Respecte a la categoria "Maligna", la WHO aconsella que sempre que sigui possible s'ha de tipificar el carcinoma i utilitzar el menys possible el terme "Carcinoma no cèl·lula petita" (NSCC). Tot i que a partir de la citomorfologia podem aconseguir una bona precisió en la diferenciació entre el carcinoma de cèl·lules no petites, adenocarcinoma, carcinoma de cèl·lules

escamoses i el carcinoma de cèl·lules petites. Un fet a destacar en la nostra revisió és la taxa elevada de NSCC-NOS comparant-la amb les biòpsies i reseccions petites. Aquests resultats poden millorar aplicant tècniques d'immunocitoquímica (ICQ) i revisant conjuntament amb la biòpsia concomitant.

Les mostres de citologia de les vies respiratòries també proporcionen material per a obtenir blocs cel·lulars i així facilitar diverses proves complementàries com ara la ICQ i tècniques de biologia molecular sobre l'ADN o ARN. La classificació com a adenocarcinoma o carcinoma de cèl·lules escamoses, a més de determinar marcadors moleculars, és essencial perquè té rellevància clínica; prediu l'eficàcia i toxicitat d'alguns tractaments i prediu si els canvis moleculars poden ser adequats per a teràpies específiques.

CONCLUSIONS

La terminologia estandarditzada afavoreix la correlació cito-histològica, assegura una uniformitat de les dades compartides per a diagnosi, recerca o assaigs clínics i és important perquè en funció d'això el pacient rebrà un maneig determinat.

S'ha d'establir el diagnòstic més específic possible i amb aquesta finalitat s'hauria d'obtenir un bloc cel·lular, almenys en els casos amb sospita de neoplàsia, per tal de realitzar tècniques d'immunocitoquímica o de biologia molecular quan sigui necessari, a més de revisar conjuntament amb la biòpsia concomitant. ■

Bibliografia

- Schmitt FC, Bubendorf L, Canberk S, Chandra A, Cree IA, Engels M, Hiroshima K, Jain D, Kholová I, Layfield L, Mehrotra R, Michael CW, Osamura R, Pitman MB, Roy-Chowdhuri S, Satoh Y, VanderLaan P, Zakowski MF, Field AS. The World Health Organization Reporting System for Lung Cytopathology. *Acta Cytol.* 2023;67(1):80-91. doi: 10.1159/000527580.
- Canberk S, Field A, Bubendorf L, et al. A brief review of the WHO reporting system for lung cytopathology. *J Am Soc Cytopathol.* 2023;12:251-257.
- International Academy of Cytology e International Agency for Research on Cancer e World Health Organization Joint Editorial Board. WHO Reporting System for Lung Cytopathology. In: IAC-IARC-WHO cytopathology reporting systems series. 1st ed. Lyon(France): International Agency for Research on Cancer; 2022.
- Layfield LJ, Baloch Z, Elsheikh T, Litzky L, Rekhman N, Travis WD, Zakowski M, Zarka M, Geisinger K. Standardized terminology and nomenclature for respiratory cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Acta Cytol.* 2016;44(5):399-409. doi: 10.1002/dc.23457
- L J. Layfield, Z Baloch. The Papanicolaou Society of Cytopathology System for Reporting Respiratory Cytology. Ed Springer. 2019.
- Yoshizawa A, Hiroshima K, Takenaka A, Habu R, Kawahara K, Minami Y, Kakinuma H, Shibuki Y, Miyake S, Kajio K, Kiyonaga K, Nagatomo M, Nishimura S, Mano M, Matsubayashi J, Motoi N, Nagao T, Nakatsuka SI, Yoshida T, Satoh Y. Cytology Reporting System for Lung Cancer from the Japan Lung Cancer Society and the Japanese Society of Clinical Cytology: An Extensive Study Containing More Benign Lesions. *Acta Cytol.* 2022;66(2):124-133. doi: 10.1159/000520426.
- Hiroshima K, Yoshizawa A, Takenaka A, Habu R, Kawahara K, Minami Y, Kakinuma H, Shibuki Y, Miyake S, Kajio K, Miyamoto K, Nagatomo M, Nishimura S, M, Jun Matsubayashi, Motoi N, Nagao T, Nakatsuka S, Yoshida T, Satoh Y. Cytology Reporting System for Lung Cancer from the Japan Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology: An Interobserver Reproducibility Study and Risk of Malignancy Evaluation on Cytology Specimens. *Acta Cytol.* 2020;64(5):452-462. doi: 10.1159/000506431
- Canberk S, Montezuma D, Aydın O, Demirhas MP, Denizci B, Akbas M, Caliskan C, Tokat F, Ince U, Schmitt F. The new guidelines of Papanicolaou Society of Cytopathology for respiratory specimens: Assessment of risk of malignancy and diagnostic yield in different cytological modalities. *Diagn Cytopathol.* 2018 Sep;46(9):725-729. doi: 10.1002/dc.24036
- Meena R, Nambirajan A, Mohan A, Singh Malik P, Jain D. Retrospective application of WHO reporting System for lung cytopathology with assessment of risk of malignancy. *J Am Soc Cytopathol* 2024 May-Jun;13(3):183-193. doi: 10.1016/j.jasc.2024.02.003.