

# Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides

Effectiveness of fine-needle  
aspiration cytology vs  
excisional biopsy of lymph  
node for lymphoma diagnosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN 2017

MINISTERIO DE SANIDAD SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



*ic*  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

Agencia de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias

30  
ANIVERSARIO  
(1984-2014)

*ic*  
Instituto  
de Salud  
Carlos III

# Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides

Effectiveness of fine-needle  
aspiration cytology vs  
excisional biopsy of lymph  
node for lymphoma diagnosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides. C. Asensio del Barrio, J. González Enríquez. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016.

1 archivo pdf.- (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO:

Depósito Legal:

Palabras clave: punción-aspiración con aguja fina; biopsia escisional; Linfoma Hodgkin; Linfoma No Hodgkin; linfadenopatías; Revisión sistemática; Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Keywords: fine-needle aspiration cytology; excisional biopsy; Hodgkin Lymphoma; Non Hodgkin Lymphoma; Systematic Review; Health Technologies Assessment.

#### **Autores:**

Cristina Asensio del Barrio. Científica Titular de OPIs. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III

Jesús González Enríquez. Jefe de Área. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto de Salud Carlos III

Revisión summary en inglés: Anna Attergren Granath

#### **Información editorial:**

Fecha de edición: Noviembre 2017

ISCIII: NIPO epub: 062170219

NIPO pdf: 062170203

MSSSI: NIPO epub: 68017603

NIPO pdf: 680170590

Edita: Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Economía, Industria y Competitividad

Contacto: crisasensio@isciii.es

#### **Convenio de colaboración/financiación:**

Este documento ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Servicio Nacional de Salud.

#### **Para citar este informe:**

**ASENSIO DEL BARRIO C, GONZÁLEZ ENRÍQUEZ J.** «Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides». Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. Madrid. 2016. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

#### **Declaración de conflicto de interés:**

Los autores declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en la elaboración de este documento.

# Efectividad de la punción aspiración con aguja fina frente a biopsia ganglionar en el diagnóstico de neoplasias linfoides

Effectiveness of fine-needle  
aspiration cytology vs  
excisional biopsy of lymph  
node for lymphoma diagnosis

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS



MINISTERIO  
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES  
E IGUALDAD



30  
ANIVERSARIO  
(1988-2018)



# Índice

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS</b>	8
<b>RESUMEN</b>	9
<b>SUMMARY</b>	12
<b>JUSTIFICACIÓN</b>	15
<b>INTRODUCCIÓN</b>	17
Condición clínica	17
Biopsia escisional	17
Punción-aspiración con aguja fina	18
Técnicas complementarias	19
Ventajas e indicaciones propuestas de la FNAC	23
<b>OBJETIVO DEL INFORME</b>	25
Alcance	25
<b>METODOLOGÍA</b>	26
Búsqueda de información	26
Selección de estudios	27
Proceso de selección de estudios	28
Extracción de datos	28
Síntesis de la evidencia	29
<b>RESULTADOS</b>	31
Resultados de la búsqueda. Descripción de la evidencia disponible.	31
La revisión sistemática	31
Ensayos clínicos	36
Recomendaciones de Sociedades Científicas	36
Información recogida en los artículos originales seleccionados	39
<b>DISCUSIÓN</b>	46
<b>CONCLUSIONES</b>	48
Conclusiones de los estudios incluidos	48
Valoraciones finales	48
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	50

<b>ANEXOS</b>	55
Anexo I. Estrategias de búsqueda	55
Anexo II. Diagrama de flujo de la selección de estudios.	57
Anexo III. Estudios excluidos. Motivos de exclusión.	58

# Listado de abreviaturas y acrónimos

**BRH:** Hiperplasia reactiva benigna  
**CNB:** Biopsia por punción con aguja gruesa (Core Needle Biopsy)  
**CT:** Tomografía Computerizada  
**EORTC:** European Organisation for Research and Treatment of Cancer  
**ESMO:** European Society for Medical Oncology  
**FISH:** Hibridación *in situ* por fluorescencia (Fluorescence *in situ* Hybridation)  
**FNAC:** Punción-aspiración con aguja fina (Fine Needle Aspiration Cytology)  
**GEP:** Gene Expression Profiling  
**ICC:** Inmunocitoquímico  
**IHC:** Inmunohistoquímico  
**ITD:** Intention To Diagnose  
**LH:** Linfoma Hodgkin  
**LNH:** Linfoma No Hodgkin  
**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network  
**PCR:** Protein Chain Reaction  
**RedETS:** Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y prestaciones del SNS  
**RS:** Revisión Sistemática  
**Se:** Sensibilidad  
**SEOM:** Sociedad Española de Oncología Médica  
**SNS:** Sistema Nacional de Salud  
**Sp:** Especificidad  
**USE:** Ultrasonido endoscópico, ecoendoscopia  
**VPN:** Valor predictivo negativo  
**VPP:** Valor predictivo positivo  
**WHO:** World Health Organization

# Resumen

## Introducción

Las linfadenopatías son una forma habitual de presentación de los procesos neoplásicos linfoproliferativos. Si dichas adenopatías corresponden a un linfoma es necesario un diagnóstico preciso del tipo y subtipo de linfoma que permita la toma de decisiones terapéuticas. La biopsia escisional ganglionar es la prueba de referencia para el diagnóstico de linfomas, aunque se han propuesto otras técnicas menos invasivas, como la punción-aspiración con aguja fina (FNAC, *fine-needle aspiration cytology*), fundamentalmente cuando sus hallazgos se complementan con los de otras pruebas complementarias de análisis inmunofenotípico, citogenético y molecular. Sin embargo, persisten las dudas sobre la utilidad clínica de la FNAC en esta indicación.

## Objetivo

Evaluar de forma comparada la validez diagnóstica de la FNAC frente al diagnóstico histológico de la biopsia ganglionar escisional en los linfomas Hodgkin y linfomas no Hodgkin, tanto para su diagnóstico inicial como de las recidivas o recurrencias.

## Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica a partir de una exhaustiva búsqueda de información en la base de datos bibliográfica PubMed (Medline), la Cochrane Library, las bases de datos del CRD (DARE, NHSEED y HTA), Web of Science, SCOPUS, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), además de los sitios web de Sociedades científicas de especialidades médicas relacionadas con la patología y prueba de estudio.

Se seleccionaron artículos originales de estudios de cualquier diseño y sin limitación de tamaño muestral (a excepción de estudios de un caso), revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica y/o informes de evaluación de tecnologías sanitarias, publicados en español, inglés, francés e



italiano. Estos estudios debían incluir pacientes con diagnóstico confirmado o con sospecha de linfoma Hodgkin o no Hodgkin con afectación ganglionar en los que se comparara la efectividad diagnóstica de la FNAC frente a la biopsia escisional. Como medidas de resultado se consideraron cualquier resultado de efectividad de las pruebas diagnósticas y de seguridad.

El proceso de selección se inició con una primera criba a partir de la lectura del título y *abstract* tras la cual los artículos que parecían ajustarse a los criterios de inclusión fueron recuperados y revisados mediante lectura del texto completo. Los estudios que finalmente no cumplían dichos criterios fueron excluidos.

## Resultados

La búsqueda inicial localizó 2.295 referencias, una de las cuales era una revisión sistemática publicada en 2015, por lo que se decidió elaborar este informe a partir de la información contenida en dicha revisión e incluir sólo los artículos publicados con posterioridad a la misma. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión quedaron seleccionadas 8 guías de práctica clínica, 7 artículos originales y 2 referencias sobre ensayos clínicos.

La revisión sistemática estudiaba la efectividad de la FNAC/CNB de ganglios linfáticos afectados por linfomas Hodgkin y No Hodgkin como pruebas diagnósticas que ofrecieran suficiente información para la toma de decisiones terapéuticas. Los diagnósticos fueron clasificados en dos categorías: *actionable* y *nonactionable*, en función de si el resultado obtenido podía utilizarse para que la toma de decisiones sobre la elección terapéutica fuera correcta en nuevos pacientes diagnosticados de linfoma y sin necesidad de recurrir a otras pruebas diagnósticas adicionales. En total, 42 artículos publicados entre 1989 y 2012 cumplían los criterios de inclusión. Estos artículos incluían un total de 5.572 pacientes y 5.707 muestras, de las cuales 2.967 (52 %) fueron diagnosticadas de linfomas. Sólo 25 estudios realizaron análisis por intención de diagnosticar (ITD, *intention-to-diagnose*). Cada estudio había utilizado FNAC y/o CNB junto a uno o más métodos complementarios (inmunohistoquímicos, inmunocitoquímicos o citometría de flujo). Para el total de estudios incluidos el porcentaje de resultados *actionable* era del 74 %; si se consideraban los 25 artículos con ITD era del 76 % y para los pacientes con recurrencia de linfoma, el porcentaje ascendía al 87 %. De los *nonactionable*, el 56% fueron inadecuados/no concluyentes y el 44 % restante se trataba de linfomas insuficientemente subclasificados. De acuerdo al instrumento AMSTAR, esta revisión tiene una calidad media-alta (cumple 8 de las 11 preguntas). Los autores concluyeron que, a pesar de las ven-

tajas de la FNAC/CNB, la prueba recomendada para el diagnóstico y subclasificación de los linfomas es la biopsia escisional de las linfadenopatías. También se analizaron cuatro guías de práctica clínica de la ESMO, una guía de la Sociedad Británica de Hematología, dos guías de la SEOM y otras dos del NCCN para diversos tipos de linfomas. En todas ellas se recomienda la realización de biopsia escisional del ganglio linfático. Por último, se incluyeron siete artículos originales cuyas principales características y resultados se presentaron de forma tabulada. En la mayoría se comprobó un alto grado de concordancia entre la FNAC y el estudio histológico, aunque con limitaciones según el tipo de linfoma, y se recomendaba realizar otras pruebas complementarias al estudio citológico.

## Conclusiones

Los estudios incluidos en esta revisión respaldan el uso de la biopsia escisional como test diagnóstico recomendado ante un paciente con adenopatías para el diagnóstico de linfoma. Se reconocen las ventajas de la FNAC por ser una tecnología rápida, no invasiva y bien tolerada por los pacientes. Sin embargo, su uso como prueba diagnóstica de linfomas en adenopatías continúa siendo controvertido, especialmente para el diagnóstico inicial.

Se recomienda elaborar protocolos para el uso de FNAC y de la aplicación de las técnicas complementarias, dentro de cada centro hospitalario, con el consenso y participación de los diferentes profesionales implicados. Se espera que los avances y el uso cada vez más generalizado en las técnicas de secuenciación genómica sobre muestras obtenidas mediante aspiración con agujas de grosores más finos no sólo contribuyan a un diagnóstico más concreto del tipo de linfoma sino a desarrollar y poder aplicar terapias dirigidas altamente específicas.

# Summary

## Background

Lymphadenopathy is a common form of presentation of lymphoproliferative neoplasms. In case of primary lymphoma, a diagnosis of the type and subclassification of lymphoma is needed to allow a therapeutic decision. The excisional biopsy is the commonly used test (reference) to diagnose lymphomas in lymphadenopathy, although other less invasive techniques such as fine-needle aspiration cytology (FNAC) has been proposed, mainly when findings are complemented by other ancillary tests, such as immunophenotyping, cytogenetic and molecular analysis. However, uncertainties remain about the clinical evidence of FNAC.

## Objective

The objective is to compare the diagnostic evidence of FNAC to the histological diagnosis of the excisional lymph node biopsy in Hodgkin's lymphomas and non-Hodgkin's lymphomas, both for the initial diagnosis and for the relapses or recurrences.

## Methods

A systematic review of the scientific literature, starting with an exhaustive search of information in the PubMed (Medline), Cochrane Library, CRD (DARE, NHSEED and HTA) databases, Web of Science, SCOPUS, the Biblioteca Virtual en Salud (BVS), in addition to the websites of Scientific Societies of medical specialties related to the pathology and FNAC.

Articles were selected without limitation due to study design (with the exception of case studies) or sample sizes, published in Spanish, English, French and Italian, including systematic reviews, meta-analyses, clinical practice guidelines and health technology assessment reports. Only studies of patients with confirmed or suspected Hodgkin's or non-Hodgkin's lymphoma, with a nodal involvement comparing the diagnostic effectiveness of the FNAC versus the excisional biopsy (standard reference test) were included. All outcomes of diagnostic effectiveness and safety were considered.

The selection process was initiated by reading the title and abstract after which the articles that seemed to fit the inclusion criteria were ordered, read in full text and evaluated. Studies that did not meet the set up inclusion criteria were excluded.

## Results

The initial search found 2,295 references, one of which was a systematic review published in 2015 by Frederiksen et al. Therefore this report is based on the data contained in that systematic review and articles published after February 2014.

After applying the inclusion and exclusion criteria, 8 clinical practice guidelines, 7 original articles and 2 references on clinical trials were selected.

The systematic review by Frederiksen et al. studies the effectiveness of the FNAC/CNB combined with flow cytometry and/or genetic techniques on lymph nodes of patients affected by Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas to determine if it provides sufficient information for therapeutic decision making. Diagnoses were classified into two categories: actionable and nonactionable, depending on whether the result could be used to make decisions about the therapeutic choice in new patients diagnosed with lymphoma without requiring additional diagnostic tests, or not. In total, 42 articles published between 1989 and 2012 were included in the systematic review. These articles included a total of 5,572 patients and 5,707 samples, of which 2,967 (52%) were diagnosed as lymphomas. Only 25 studies were performed as intention-to-diagnose (ITD). Each study had used FNAC and/or CNB together with one or more ancillary methods (immunohistochemistry, immunocytochemistry or flow cytometry). For the total of included studies the percentage of actionable results was 74 percent; if the 25 articles with ITD were considered, 76 percent and for patients with lymphoma recurrence, the percentage was 87 percent. Of the nonactionable, 56 percent were inadequate/inconclusive results and the remaining 44 percent were insufficiently subclassified lymphomas. Using AMSTAR, this systematic review got medium-high quality (meets 8 of the 11 questions). Frederiksen et al. conclude that, despite the advantages of the FNAC/CNB, the recommended test for diagnosis and subclassification of lymphomas is the excisional biopsy of lymphadenopathy.

Four clinical practice guidelines of ESMO, one guideline of the British Society of Hematology, two guidelines of SEOM and two NCCN guidelines for various types of lymphomas were included. All of them recommend to perform excisional biopsy of the lymph node.

Finally, seven original articles were included and evaluated whose main characteristics and results were extracted. A high degree of agreement between the FNAC and the histological analysis was found in most cases, although some limitations according to the type of lymphoma are recognized, so that other ancillary tests besides the cytological study were recommended.

## Conclusions

The studies included in this systematic review support the use of the excisional lymph node biopsy as the diagnostic test recommended for the lymphoma diagnosis. The advantages of FNAC are recognized. It is a noninvasive and rapid test and highly accepted by patients. Nevertheless, its use as a diagnostic test for lymphomas continues to be discussed, especially for initial diagnosis.

It is recommended to develop protocols for the use of FNAC and the application of ancillary techniques within each hospital, with the consensus and participation of the different professionals involved. Advances in genomic sequencing techniques on samples obtained by aspiration with thinner needles might allow a more accurate diagnosis of the type of lymphoma and the development and application of highly targeted therapies.

# Justificación

El presente informe surge de la necesidad de disponer de la mejor evidencia que ayude a la toma de decisiones clínicas respecto a la utilización de la punción aspiración con aguja fina como técnica diagnóstica sustitutoria o complementaria a la biopsia escisional para la detección de afectación ganglionar por linfomas.

El informe ha sido realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (AETS-ISCI) a petición de la Comisión de prestaciones, aseguramiento y financiación a través de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y prestaciones del SNS (RedETS).

Su objetivo es evaluar la efectividad diagnóstica y seguridad de la FNAC en adenopatías, en comparación a la biopsia escisional, para el diagnóstico de linfoma.

# Introducción

## Condición clínica

Las linfadenopatías son una forma habitual de presentación de los procesos neoplásicos linfoproliferativos. Ante un paciente con adenopatías resulta decisivo realizar el diagnóstico diferencial entre lesiones malignas (metástasis o linfomas) y lesiones benignas como la hiperplasia linfoide reactiva u otros procesos infecciosos/inflamatorios (linfadenitis por tuberculosis, los abscesos infecciosos o determinadas patologías inflamatorias crónicas, entre otras). En el caso de que dichas adenopatías correspondan a un linfoma primario, es necesario disponer de un diagnóstico correcto, detallado y definitivo del tipo y subtipo de linfoma antes de tomar la decisión de seleccionar la terapia más indicada e iniciar el tratamiento, y de cara a una valoración pronóstica del paciente.

En los pacientes previamente diagnosticados y tratados por linfoma en los que se detecte la aparición de una nueva adenopatía es necesaria la reevaluación histológica para confirmar que se trata de una recurrencia del anterior linfoma o de un nuevo tumor, con el fin de valorar la posibilidad de administrar otros regímenes terapéuticos y establecer un nuevo pronóstico para el paciente.

## Biopsia escisional

El examen histopatológico a partir de tejido obtenido mediante biopsia escisional se considera el test diagnóstico “*gold standard*” para el estudio de dichas linfadenopatías, y tanto para el diagnóstico inicial del linfoma como de las recurrencias<sup>1</sup>. Esta biopsia debe ser realizada por un cirujano experimentado, y siempre se debe obtener el ganglio linfático completo más grande, independientemente de su localización y profundidad, y no el más accesible o superficial, que con frecuencia no es representativo de la enfermedad<sup>2,3</sup>.

Para el diagnóstico suele ser necesaria una aproximación integrada que combine el estudio morfológico convencional de las células junto a un análisis del perfil fenotípico y las alteraciones genéticas y moleculares. Una vez extirpada la adenopatía, y antes de ser fijada, se deberían efectuar impresas ganglionares y aplicar técnicas inmunohistoquímicas para establecer el inmunofenotipo de las células. En la práctica clínica el estudio inmu-

nofenotípico debe realizarse siempre, mientras que el resto de técnicas sólo se utilizarán en casos seleccionados. Por ejemplo, el estudio del perfil genético (*gene expression profiling*, GEP) permitiría clasificar a los linfomas en distintos subgrupos según sus características moleculares, reflejando su origen en células en distintos estadios de diferenciación. Esta subclasificación resulta de gran interés por su valor pronóstico pero en la práctica clínica diaria el GEP no suele realizarse por su elevado coste y por la necesidad de disponer de tecnología muy específica<sup>4</sup>. En cambio, sí se aplican diferentes algoritmos inmunohistoquímicos para clasificar a los linfomas mediante perfiles fenotípicos específicos. Estos algoritmos incluyen distintos paneles de anticuerpos en función del tipo de linfoma.

A pesar de que la biopsia escisional se considera la prueba de oro para el diagnóstico de linfomas, tanto linfomas Hodgkin (LH) como linfoma No Hodgkin (LNH), esta técnica presenta diversas desventajas como la necesidad de disponer de un quirófano, la implicación de diferentes profesionales sanitarios para su realización e interpretación, un potencial retraso en el inicio del tratamiento hasta que se deriva al paciente al servicio de cirugía y se planifica su realización, o su elevado coste económico, sin olvidar su carácter invasivo y el potencial riesgo de infección y riesgo anestésico asociado a la cirugía. Sin embargo, muchos autores respaldan su uso por considerar que, aun siendo una prueba invasiva, es segura y se asocia a una mínima morbi-mortalidad y porque es la única técnica que permite obtener suficiente material para realizar el estudio morfológico<sup>5</sup>.

## Punción-aspiración con aguja fina

Dadas las desventajas de la biopsia escisional, se han ido utilizando otras técnicas alternativas menos agresivas, con el fin de conseguir suficiente información diagnóstica sobre las adenopatías afectadas. En este contexto se han empleado la citología por aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration cytology*, FNAC) y la biopsia con aguja gruesa (*core needle biopsy*, CNB), bien de forma separada o conjunta, puesto que algunos estudios encontraron altas tasas de concordancia de resultados entre estas pruebas<sup>6,7</sup>.

La FNAC ha sido ampliamente utilizada en el diagnóstico de las linfoadenopatías, pero su papel en el diagnóstico de los linfomas aún no se ha definido completamente. La FNAC es un procedimiento relativamente sencillo y seguro, que permite un diagnóstico rápido y con un coste económico inferior a la biopsia<sup>2</sup>.

Entre las limitaciones descritas de la FNAC habría que mencionar la pérdida de la arquitectura tisular en la obtención de la muestra que es un componente importante de la evaluación morfológica de los linfomas. Otra



limitación que puede motivar errores diagnósticos de la FNAC se relaciona con los problemas en la toma de la muestra o la obtención de una insuficiente cantidad de tejido, en lo que influyen el tamaño de la lesión, el número de aspiraciones/pases realizados, el grosor de la aguja utilizada, la experiencia del patólogo que realiza la prueba, el hecho de si se ha realizado antes una CNB o el propio manejo de las muestras. Por esto, un resultado negativo no debería ser excluyente de linfoma y ante una sospecha clínica, sería necesario realizar biopsia. Además, la citología convencional podría tener dificultades para diferenciar entre algunos tipos de linfomas, para realizar el diagnóstico diferencial entre neoplasia linfoide de bajo grado e hiperplasia linfoide reactiva, o para diferenciar linfocitos anómalos pero de tamaño pequeño que no se distinguen morfológicamente de los linfocitos normales. Estas limitaciones de la FNAC han llevado a algunos autores a desaconsejar el estudio citológico tras FNAC al no permitir el análisis del ganglio, de su estructura y composición celular, considerando, incluso, que el uso de FNAC podría suponer un retraso en el diagnóstico de los linfomas por un diagnóstico citológico inconcluyente o porque sugiera, simplemente, una reacción inflamatoria inespecífica.

El uso de la FNAC se ha visto incrementado en la última década por una serie de circunstancias, especialmente debido al cambio en el sistema de clasificación de los linfomas. A principios de los años 90, se publicó la clasificación Europea-Americana revisada de las neoplasias linfoides (REAL)<sup>8</sup> que basaba el diagnóstico de los trastornos linfoproliferativos en el estudio de la arquitectura histológica, en las características morfológicas y el análisis inmunohistoquímico, y para ello resultaba imprescindible realizar una biopsia escisional del ganglio afectado. Sin embargo, a partir del año 2008 se decidió, por consenso, utilizar la *Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*<sup>9</sup> propuesta por la OMS, que identifica y clasifica diferentes tipos y subtipos de linfomas de acuerdo a sus características morfológicas y a sus perfiles inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares, junto a las características clínicas. El hecho de tener en consideración estos otros parámetros diagnósticos (inmunofenotípicos, citogenéticos y moleculares) que pueden estudiarse en muestras citológicas o en un aspirado, resultó fundamental para apoyar el uso de la FNAC y CNB en el estudio de los linfomas con el objetivo de ser utilizadas en sustitución de la biopsia escisional, reservando ésta sólo para los casos en que aquéllas resultaran no concluyentes.

## Técnicas complementarias

Para incrementar la capacidad diagnóstica de la FNAC se propone que su resultado citomorfológico se evalúe en combinación al resultado de otras

técnicas complementarias<sup>10,11</sup> con las que se podrá subclasificar los diferentes procesos linfoproliferativos y así obtener información clínica y pronóstica individualizada para cada paciente. Así, en las muestras obtenidas por FNAC es posible realizar la citometría de flujo y determinar los diferentes fenotipos y, además, aplicar diversos paneles de anticuerpos y realizar el análisis inmunocitoquímico de modo que el manejo de las muestras y la selección de dichos paneles resultan de gran importancia. Todo ello sin olvidar que una estrecha comunicación entre hematólogos, patólogos y clínicos es de gran valor para alcanzar el diagnóstico preciso. Además, la continua mejora tecnológica contribuye sustancialmente a incrementar la exactitud diagnóstica en estas patologías. Por ejemplo, con el fin de superar las limitaciones de la citología convencional, se utiliza la citología en base líquida, convirtiendo a ésta última en un método útil y fiable para el diagnóstico de los procesos malignos ganglionares debido a un incremento en la sensibilidad frente a la citología convencional<sup>12</sup>.

Las técnicas complementarias que se aplican al estudio de las muestras citológicas incluyen el inmunofenotipado, el análisis citogenético y molecular mediante la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) para detección de clonalidad, la hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) de marcadores cromosómicos específicos de estos tumores y el perfil de expresión genética (GEP)<sup>13</sup>.

El inmunofenotipo se utiliza para determinar el tipo de células que componen el linfoma mediante la determinación de la expresión de moléculas específicas de células B y células T. Para la determinación del inmunofenotipo, se utilizan diferentes paneles de anticuerpos como los leukocyte common antigen (LCA), los cluster designation (CD) CD20, CD79a, CD10, los multiple myeloma oncogene (MUM)1, la actividad proliferativa medida mediante el Ki-67, los Bcl-2, Bcl-6, etc, que permiten la subclasificación de los linfomas. Los anticuerpos contra estos marcadores de linfocitos son aplicados a las secciones de tejido (análisis inmunohistoquímico), a muestras citológicas (análisis inmunocitoquímico) o a células individuales en una suspensión de fluido (citometría de flujo). Otro método para establecer el fenotipo es mediante la determinación de la clonalidad mediante análisis de ADN por medio de la técnica de PCR (PCR para el reordenamiento del receptor de antígeno, PARR).

La citometría de flujo está diseñada para detectar marcadores específicos situados en la superficie de los linfocitos para ayudar en la determinación de su fenotipo. Las muestras para citometría de flujo deben contener células viables, y se puede realizar en muestras de sangre periférica, médula ósea y/o aspirados de nódulos linfáticos u otros tejidos en un medio de preservación. Con esta técnica es posible estudiar un gran panel de anticuerpos. La principal desventaja de la citometría de flujo es que no se pueden exami-

nar las células dentro del contexto de la arquitectura de los nódulos linfáticos. Otra desventaja es que las muestras necesitan ser procesadas dentro de las primeras 24 horas después de haber obtenido la muestra. Esta técnica es especialmente importante para evaluar los linfomas de células B pequeñas y así, contribuir a mejorar la capacidad diagnóstica de la FNAC en cuanto al diagnóstico diferencial entre linfomas e hiperplasia linfoide reactiva<sup>14</sup>, tanto a nivel ganglionar como sobre muestras tomadas de otros tejidos como tiroides o glándulas salivares<sup>14-16</sup>.

En ocasiones puede resultar complicado realizar el diagnóstico diferencial con citometría de flujo y es necesario recurrir a otras técnicas complementarias. Por otro lado, es posible que se den falsos negativos, especialmente en casos de linfomas B de células grandes, posiblemente por una mayor probabilidad de que las células grandes sean dañadas durante la aspiración o la preparación para el análisis de citometría de flujo. En otros casos, es posible el resultado falso negativo por un escaso número de células. En estos casos, si se sospecha la existencia de linfoma, se recomendará realizar biopsia para continuar con su estudio y confirmación. El inmunofenotipado es menos útil en los linfomas de células T, aunque algunas células T reactivas pueden dar, también, resultados falsos positivos en el inmunofenotipado, de ahí la importancia de complementar con otras técnicas y con la información clínica. Para el diagnóstico de LH no resulta útil estudiar el inmunofenotipado por citometría de flujo por la cantidad elevada de linfocitos reactivos; resultaría de mayor utilidad realizar un examen histológico e inmunohistoquímico. Por tanto, ante la sospecha de LH se recomienda biopsia tisular, y sería aún más recomendable si se trata del diagnóstico inicial.

La utilización de preparados de bloques celulares tomados FNAC permite realizar estudios inmunohistoquímicos que contribuyen al diagnóstico de linfomas, reduciendo el número de biopsias necesarias<sup>17</sup>. Estos bloques celulares ofrecen como ventajas frente a la citometría de flujo la observación de características histológicas, la posibilidad de almacenar y preservar las muestras por si en el futuro se necesita repetir nuevas pruebas, y que presentan una gran capacidad diagnóstica para LH y algunos linfomas de células T (como el linfoma folicular) que no pueden ser diagnosticados mediante citometría de flujo. Además, en estos bloques es posible realizar estudios citogenéticos y de biología molecular, además del análisis inmunohistoquímico.

La técnica de FISH permite la detección y localización de secuencias específicas de ADN sobre cromosomas, células o tejidos. Tanto la PCR como el FISH facilitarían la identificación de linfomas con translocaciones cromosómicas características, como el linfoma de Burkitt, los linfomas de células del manto o algunos linfomas T<sup>18</sup>. Ambas técnicas podrían dar diagnósticos falsos negativos si se hubiera producido necrosis celular o si el número de

células en la muestra analizada fuera muy pequeño. La identificación de oncogenes en las preparaciones citológicas de muestras obtenidas por FNAC o CNB para FISH también contribuye a la selección de los regímenes terapéuticos altamente específicos para dichos oncogenes. El estudio del perfil genético de estos tumores ha supuesto un gran impacto tanto en la clasificación de los linfomas como en su pronóstico. La FNAC tiene la ventaja de conseguir muestras de ADN de alta calidad, muy necesarias para el estudio molecular. Se podrán utilizar nuevas técnicas de secuenciación (*next-generation sequencing*, NGS) en muestras tomadas por FNAC con aguja muy fina, permitiendo la subclasificación de linfomas y la aplicación de una terapia dirigida con potenciales beneficios para el paciente.

La PCR para el reordenamiento del receptor de antígeno (PARR) es una prueba de ADN, y puede determinar si una población de linfocitos anormales es monoclonal (generalmente indica el diagnóstico de linfoma) o policlonal (más consistente con un proceso reactivo). Con PARR el fenotipo se puede determinar a partir de muestras de sangre, muestras de médula ósea o aspirados (incluyendo muestras teñidas previamente). Las muestras no necesitan ser frescas o recientes como para la citometría de flujo, y no se requiere un gran número de células (el ensayo PARR puede detectar una célula neoplásica por cada 100 células). El PARR no se puede realizar en tejidos fijos en formalina, y conservados en parafina, ni tampoco si las laminillas tienen un cubreobjetos pegado a ellas para su conservación. También es importante tener en cuenta que los resultados falsos negativos y falsos positivos pueden ocurrir con las pruebas de clonalidad. Aunque la prueba de PARR puede establecer el fenotipo, si el diagnóstico de linfoma es inequívoco, la citometría de flujo o inmunohistoquímica son mejores pruebas para determinar el fenotipo.

La inmunohistoquímica, inmunocitoquímica, citometría de flujo y PARR son técnicas cada vez más accesibles e integradas en la práctica clínica. La suma de todas ellas permitiría, de forma efectiva, una aproximación diagnóstica a los subtipos de linfoma. Con ellas es posible evitar otros procedimientos más invasivos para los pacientes. Estas pruebas son más útiles en los casos que son equívocos en la citología o histopatología. En este escenario, se debe seleccionar la prueba de diagnóstico que proporcione la información más relevante, más económica y con menor impacto para el paciente. Sin embargo, si el diagnóstico de linfoma ya se ha confirmado por citología o la histología, estas otras pruebas adicionales podrían realizarse por el valor pronóstico añadido que aportan, o si el tratamiento va a ser guiado en base al fenotipo.

# Ventajas e indicaciones propuestas de la FNAC

Cabe destacar el menor coste de la FNAC en comparación a la biopsia, y los potenciales beneficios para el paciente y/o para el sistema sanitario por tratarse de una técnica menos invasiva para el paciente y mejor aceptada, que no requiere anestesia ni ingreso hospitalario. Por otro lado, el avance tecnológico de las pruebas de imagen ha facilitado la realización de FNAC bajo control ecográfico (cuando se trata de lesiones superficiales), o endoscópico o por tomografía computerizada (CT) (cuando las lesiones no son superficiales)<sup>19,20</sup>. La alta especialización de los radiólogos intervencionistas en estas técnicas ha contribuido a incrementar el número de FNAC y CNB, tanto en el diagnóstico de la enfermedad inicial como recurrente<sup>21,22</sup>. En cualquier caso, si se encontraran resultados no concluyentes o dudosos con FNAC, sola o combinada con CNB, sería posible practicar posteriormente la biopsia escisional.

Por todas estas ventajas, la FNAC se realiza en algunos centros de forma rutinaria como primera prueba diagnóstica en pacientes con linfadenopatías, para documentar las recurrencias de los linfomas. Sin embargo, el uso de FNAC para el diagnóstico de linfoma continúa sin concretarse. Para algunos autores, la FNAC quedaría reservada solamente para dos situaciones concretas: por un lado, casos muy seleccionados de urgencia terapéutica en los que la valoración rápida mediante FNAC por parte del hematólogo podría ser relevante para decidir el tratamiento, y por otro, la evaluación de recaídas o recidivas en pacientes con diagnóstico histopatológico previo de certeza<sup>23</sup>. Por el contrario, el papel de la FNAC en el diagnóstico inicial de linfoma es más controvertido. Cuando se sospecha la presencia de un linfoma en la evaluación inicial, es necesario realizar varias aspiraciones con FNAC para obtener suficientes células y poder aplicar las técnicas complementarias. Así, la combinación de FNAC con citometría de flujo podría emplearse para diagnóstico inicial de LNH, y se ha descrito especialmente útil en LNH de células B de bajo grado<sup>11</sup>.

La mayoría de los linfomas tienen su origen en células B y para aquellos con perfiles inmunológicos característicos, la FNAC sería una buena técnica diagnóstica siempre que el material obtenido sea el adecuado para realizar el estudio citológico y de otras pruebas complementarias (en especial, la citometría de flujo). Por el contrario, parece que mediante FNAC sería más difícil diagnosticar y subclassificar a los linfomas de células T, siendo necesario recurrir a la biopsia. También resulta complicado el diagnóstico de los LH mediante FNAC, debido al escaso número de células tumorales y a la posible infiltración focal del ganglio linfático, por lo que se aconsejaría la biopsia escisional desde el comienzo<sup>18</sup>.

En caso de diagnóstico inicial de linfoma, será necesario, también, realizar una punción con aguja gruesa para obtener confirmación histológica e inmunohistoquímica y poder realizar la subclasificación del mismo.

Entre estas técnicas mínimamente invasivas, la CNB presenta ventajas en comparación a la FNAC, ya que permite el estudio de la arquitectura ganglionar y facilita la obtención de suficiente tejido para estudios posteriores de inmunofenotipado, genética molecular y biología molecular<sup>24</sup>. Algunos autores descartan que el estudio en muestras de FNAC sea correcto para el diagnóstico de linfoma y proponen a la CNB como alternativa a la biopsia escisional<sup>20,22,25,26</sup>. Sin embargo, la disponibilidad de agujas de grosores muy finos hace que la FNAC se deba considerar, en opinión de algunos autores<sup>27</sup>, como una técnica adyuvante a la CNB y no alternativa. De hecho, algunos autores consideran que lo óptimo sería obtener muestras a partir de ambas pruebas, FNAC y CNB<sup>18</sup>. Si se realizan ambas, sería aconsejable realizar primero la FNAC con el fin de obtener una muestra más pura sin contaminación de sangre periférica. Una potencial desventaja de la CNB es la posibilidad de diseminar células tumorales en el trayecto de la aguja gruesa. Por eso, para pacientes adultos con adenopatías y sospecha de carcinoma algunos recomiendan realizar FNAC como primera prueba diagnóstica, mientras que en pacientes jóvenes con sospecha de linfoma la CNB sería la primera opción<sup>22</sup>.

Para otros autores, la indicación de CNB de ganglio linfático quedaría reducida a la presencia de masas intraabdominales, retroperitoneales o intratorácicas inaccesibles a cualquier otro método que permita realizar una biopsia escisional suficientemente amplia de la lesión empleando cualquiera de los métodos de abordaje mínimamente invasivo actualmente existentes<sup>28</sup>. En estos casos, en pacientes con diagnóstico previo de linfoma y sospecha de recurrencia, y en ausencia de linfadenopatías superficiales, la obtención de esta CNB guiada por CT representaría una opción válida<sup>20</sup>.

Sin embargo, a pesar de una mayor utilización de la FNAC en la práctica habitual, tanto en el diagnóstico de la enfermedad inicial como recurrente, varios estudios plantean grandes dudas con respecto a su exactitud y utilidad clínica<sup>6</sup>, de ahí que se haya propuesto la elaboración de este informe con el fin de revisar la evidencia científica existente sobre su capacidad diagnóstica en comparación a la biopsia, determinar sus ventajas, desventajas y limitaciones y establecer aquellas indicaciones clínicas en las que está comprobada su efectividad.

# Objetivo del informe

Evaluar de forma comparada la validez diagnóstica de la FNAC frente al diagnóstico histológico de la biopsia ganglionar escisional en los Linfomas Hodgkin y Linfomas No Hodgkin, tanto para el diagnóstico inicial como de las recidivas o recurrencias.

## Alcance

Se analiza la efectividad diagnóstica comparada de la FNAC frente a la biopsia y su seguridad.

Si es posible, se incluyen recomendaciones para el uso de ambas tecnologías en la práctica clínica.

No se analizan aspectos económicos. Tampoco se valoran los posibles aspectos organizativos que pudieran verse afectados por el uso de FNAC como técnica diagnóstica sustitutiva de la biopsia escisional, pues se espera que el impacto organizativo sea muy bajo.

No se valoran otros aspectos de su implementación como los sociales, éticos o legales, pues no se espera un impacto sobre ellos.

# Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica. La pregunta de investigación, de acuerdo al concepto PICO, se dividió en los siguientes elementos:

- Población: pacientes con Linfomas Hodgkin o Linfoma No Hodgkin, de bajo y alto grado de malignidad, que presentaran afectación ganglionar. Tanto para enfermedad inicial como recidiva y/o recurrencia del linfoma.
- Test en estudio (“Intervención”): Punción-aspiración con aguja fina (FNAC).
- Prueba de referencia (Comparador): estudio histológico de muestra tomada por biopsia ganglionar escisional.
- Resultados (*Outcomes*): de efectividad diagnóstica comparada de ambos procedimientos diagnósticos y de seguridad, analizando las posibles complicaciones asociadas a la realización de estas técnicas.
- Otros resultados: si los artículos seleccionados aportan suficientes datos se analizará información sobre una posible demora en el inicio del tratamiento o las potenciales repercusiones pronósticas.

## Búsqueda de información

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las siguientes **fuentes de información**: base de datos bibliográfica PubMed (Medline), la Cochrane Library, las bases de datos DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects), NHSEED (National Health Service-Economic Evaluation Database) y HTA (Health Technology Assessment Database) del Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York, TripDatabase, Web of Science, SCOPUS, la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), el proveedor Elsevier, los sitios web de la AHRQ, NICE, Sociedades científicas de especialidades médicas relacionadas como la Sociedad española de hematología (<http://www.sehh.es/es/documentos/guias-y-documentos.html>), la Sociedad británica de Hematología (<http://www.b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines/>), la Sociedad española de Oncología Médica (SEOM), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y sitios web relacionados con la Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional. Además, se revisaron los lis-



tados bibliográficos de las revisiones narrativas, revisiones sistemáticas y/o meta-análisis seleccionados. No se contactó con la industria.

*Periodo de tiempo abarcado por la búsqueda:* hasta el 1 de junio de 2016.

Como *términos de búsqueda* se utilizaron los términos libres y MeSH (términos de lenguaje controlado en PubMed), diseñando diferentes estrategias de búsqueda adaptadas a cada fuente de información, y combinados mediante los operadores booleanos. Las estrategias de búsqueda se muestran de forma detallada en el Anexo I.

- De la patología: “Lymphoma, Non-Hodgkin”, “Hodgkin Disease”, “Hodgkin lymphoma”, “Non-Hodgkin lymphoma”. Y los MeSH “Hodgkin Disease” y “Lymphoma, Non-Hodgkin”, “classification of lymphoma”, “diagnosis and classification of lymphoma”, “malignant lymphoma”
- De las pruebas diagnósticas: “excisional biopsy”, “excisional lymph node biopsy”, “imaging-guided needle core biopsy”, “image-guided core-needle biopsy”, “CT-guided core-needle biopsy”, “CNB”, “ultrasound-guided core needle biopsy”, “needle biopsy”, “ultrasound-guided fine needle aspiration”, “endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA)”, “fine needle aspiration”, “fine-needle aspiration”, aspiration/biopsies, “fine needle aspiration cytology”, “FNA”, “FNAC”, “PAAF”, “fine needle aspiration biopsy”, “fine needle cytology”, y los términos MeSH “Biopsy, Fine-Needle”, “Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration”

Se utilizó el gestor de referencias bibliográficas EndNote X7.

## Selección de estudios

Para la selección de estudios se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, establecidos *a priori*.

### **Criterios de inclusión:**

- Tipo de estudio: artículos originales de estudios de cualquier diseño y sin limitación de tamaño muestral (a excepción de estudios de un caso), revisiones sistemáticas, meta-análisis, guías de práctica clínica y/o informes de evaluación de tecnologías sanitarias.

- Idiomas: artículos publicados en español, inglés, francés e italiano.
- Participantes: pacientes con diagnóstico confirmado o con sospecha de linfoma Hodgkin o no Hodgkin con afectación ganglionar.
- Pruebas diagnósticas: se comparó la efectividad diagnóstica de la FNAC frente a la biopsia escisional (test estándar de referencia).
- Medidas de resultado de efectividad: se recogieron aquellas medidas de sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica, *odds ratio* diagnóstica, valores predictivos o cocientes de probabilidad que aportaran los distintos estudios originales. Para las revisiones sistemáticas y meta-análisis se consideraron estos mismos valores agregados o la curva SROC (*summary ROC curve*).
- Medidas de resultados de seguridad: posibles complicaciones o efectos adversos asociados a la FNAC y biopsia.

### **Criterios de exclusión:**

- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución o mismos autores sobre los mismos pacientes.
- Revisiones narrativas, editoriales, resúmenes de congresos, artículos no publicados, estudios de un caso, cartas al director y artículos de opinión.
- Artículos que no aportaran resultados de efectividad diagnóstica de la FNAC o que no se refirieran a su utilización sobre adenopatías para el diagnóstico de linfoma.

## Proceso de selección de estudios

Se realizó una primera selección de estudios mediante la lectura del título y *abstract*. Tras esta primera criba, los artículos cuyas referencias parecían ajustarse a los criterios de inclusión fueron recuperados y revisados mediante lectura del texto completo. Los estudios que, finalmente, no cumplían dichos criterios fueron excluidos.

## Extracción de datos

Se utilizó un formulario de recogida de datos, elaborado específicamente para este informe, con el que se elaboraron las correspondientes tablas de evidencia. Este formulario de extracción de datos recogió la siguiente información:

- Características generales del estudio, datos bibliométricos: autor principal, año de publicación, país donde se realizó el estudio, periodo de estudio, número de centros hospitalarios que participaron en el estudio. Diseño del estudio.
- Características de la población: número de pacientes, edad, sexo, tipo de linfoma, localización de los ganglios afectados estudiados.
- Datos referentes a las pruebas diagnósticas: tipos de pruebas utilizadas, indicación clínica de las mismas, características de las técnicas, número de muestras/aspiraciones/pases de FNAC y número de biopsias, entre otros. Pruebas complementarias realizadas.
- Variables de resultado de cada prueba diagnóstica: sensibilidad, especificidad, exactitud diagnóstica, valores predictivos positivo y negativo, los *likelihood ratios* positivo y negativo, la *odds ratio* diagnóstica (DOR), con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para las revisiones sistemáticas y meta-análisis se recogieron los resultados agregados calculados en cada estudio. Índices de concordancia. Diagnósticos finales.

También se incluyó información sobre seguridad, recogiendo las posibles complicaciones de cada una de las pruebas: tipo de evento adverso o complicación, su grado de severidad.

Otros posibles resultados a incluir en la tabla son los referentes al tiempo transcurrido desde una FNAC no concluyente y la biopsia indicada para alcanzar el diagnóstico definitivo, y el tiempo de retraso en el inicio del tratamiento.

- Conclusiones reportadas por los autores de los estudios. Otras observaciones.

## Síntesis de la evidencia

Se realizó un análisis detallado de la revisión sistemática localizada y un análisis descriptivo de los restantes estudios seleccionados, cuyas características más destacadas se presentan de forma tabulada (tabla 1), comentando los principales resultados encontrados.

El producto entregable es un Informe rápido de evaluación realizado de acuerdo a la Guía para la Elaboración y Adaptación de Informes Rápidos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS)<sup>29</sup>.

Al finalizar la redacción del documento se realizó una revisión interna del mismo. Para ello, se utilizó la Lista de Verificación de Calidad de los Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias adaptados, desarrollada en el marco colaborativo de RedETS<sup>29</sup>.

Se empleará el plan de difusión y diseminación utilizado habitualmente para los productos desarrollados por RedETS<sup>30</sup>. También se diseminará a través de los mecanismos propios de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación.

# Resultados

## Resultados de la búsqueda.

### Descripción de la evidencia disponible

La búsqueda inicial permitió localizar 2.295 referencias, de las cuales se encontró una revisión sistemática publicada en 2015, que incluía una exhaustiva búsqueda de literatura hasta mayo de 2013. Debido a la existencia de esta revisión sistemática tan reciente se decidió elaborar este informe a partir de la información contenida en esta RS, que se analizó de manera detallada, y, por otro lado, considerar sólo los artículos publicados con posterioridad a dicha revisión. Por este motivo, se descartaron aquellas referencias anteriores a esa fecha, lo que dejó una cantidad de 194 referencias.

Una primera criba a partir de la lectura del título descartó 85 referencias no relacionadas con la biopsia o FNAC en linfomas. De las restantes 109 referencias, la lectura del título y *abstract* permitió excluir otras 12 referencias porque resultaron no relacionadas con la temática en estudio, 8 porque no aportaban resultados de diagnóstico de la FNAC, 43 porque no se estudiaba la capacidad de la tecnología en ganglios, 10 porque eran estudios de un solo caso y otro estudio más por estar publicado en alemán, lo que sumaba un total de 74 referencias no incluidas. Las restantes 35 fueron seleccionadas para su lectura a texto completo. De éstas, se excluyeron 19 artículos y quedaron finalmente incluidos 8 artículos<sup>2, 31-37</sup> en los que se publicaban guías de práctica clínica de sociedades científicas relacionadas con la prueba en estudio, la revisión sistemática<sup>38</sup> antes mencionada y siete artículos originales<sup>4, 11, 17, 22, 39-41</sup> donde se estudiaba la efectividad de la FNAC en adenopatías ganglionares como test diagnóstico de los diferentes procesos linfoproliferativos.

El proceso de selección de los estudios se muestra en el algoritmo del anexo II.

Los artículos excluidos y el motivo de su exclusión se presentan en la tabla 2, anexo III.

Además, se localizaron dos referencias<sup>42, 43</sup> sobre ensayos clínicos que estudian la FNAC en pacientes con linfoma.

## La revisión sistemática

El artículo de Frederiksen y cols<sup>28</sup> es una revisión sistemática de la literatura, que fue publicada en 2015. En ella se estudiaba la efectividad de

la FNAC/CNB de ganglios linfáticos afectados por linfomas Hodgkin y No Hodgkin como pruebas diagnósticas que ofrecieran suficiente información para la toma de decisiones terapéuticas. Los autores se plantearon tres objetivos. Primero, determinar si los resultados de la FNAC/CNB permitían clasificar el linfoma de acuerdo a la clasificación WHO; segundo, si la combinación de la FNAC con la CNB incrementaba la tasa de linfomas en los que era posible realizar la subclasificación de los mismos; tercero, si las nuevas técnicas diagnósticas de citometría de flujo y de diagnóstico molecular contribuían a modificar la tasa de linfomas subclasificados cuando se tomaba la muestra con FNAC/CNB.

Los autores realizaron una búsqueda en PubMed y recuperaron artículos publicados hasta mayo de 2013. Seleccionaron estudios en inglés que cumplieran los siguientes criterios: 1) estudios que incluían FNAC y/o CNB junto a cualquier técnica complementaria como inmunohistoquímicas, inmunocitoquímicas, citometría de flujo, hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH), técnicas citogenéticas o diagnóstico molecular (*Southern Blot*, PCR) 2) estudios que especificaran el subtipo de linfoma o estudios que describieran el porcentaje de casos en los que los métodos no permitían un diagnóstico suficiente para decidir el manejo médico; 3) se excluyeron estudios que fueran series de casos, revisiones o cartas.

Los diagnósticos fueron clasificados en dos categorías: *actionable* y *nonactionable*, en función de si el resultado aportado podía utilizarse para que la toma de decisiones sobre la elección terapéutica fuera correcta en nuevos pacientes diagnosticados de linfoma y sin necesidad de recurrir a otras pruebas diagnósticas adicionales. Se consideraban *actionable* aquellos que aportaron un diagnóstico de subclasificación de linfomas de acuerdo a cualquiera de las clasificaciones existentes (WHO, Kiel, EORTC, Rappaport). Dado que los sistemas de clasificación de los linfomas se habían ido modificando a lo largo del tiempo de publicación de los estudios incluidos, los autores decidieron reclasificar los diagnósticos de acuerdo a las últimas guías WHO<sup>44</sup>. Los *nonactionable* incluían aquellos casos en los que no se conseguía subclasificar al linfoma además de aquellos otros que se informaban como diagnósticos inadecuados o no concluyentes.

En total, 42 artículos publicados entre 1989 y 2012 cumplían los criterios de inclusión. Estos artículos incluían un total de 5.572 pacientes y 5.707 muestras, de las cuales 2.967 (52%) fueron diagnosticadas de linfomas. El número medio de pacientes por artículo fue de 85 (rango, 12-1.119). Sólo 7 artículos (el 9%) eran estudios prospectivos mientras que el resto se trataba de estudios retrospectivos. Los lugares de origen de estos estudios fueron países europeos en 19 artículos, 13 se desarrollaron en EEUU, 2 en Canadá, 6 en países asiáticos, 1 en Argentina y otro en Nueva Zelanda.

Cada estudio había utilizado FNAC y/o CNB junto a uno o más métodos complementarios (inmunohistoquímicos, inmunocitoquímicos o citometría de flujo). Dos estudios también utilizaron las técnicas citogenéticas; seis habían realizado también diagnóstico molecular y tres habían realizado FISH. En la mayoría de ellos, el objetivo era determinar la capacidad diagnóstica de la FNAC y/o CNB para diagnosticar linfomas, no tanto su capacidad para conseguir la subclasificación de los mismos. Los resultados de la biopsia se analizaron en muestras consecutivas en 10 artículos. Sólo 25 estudios realizaron análisis por intención de diagnosticar (ITD, *intention-to-diagnose*), según criterio de los autores de dicha revisión.

En conjunto, el 74% de los resultados de cada estudio eran *actionable*; de los *nonactionable*, el 56% fueron inadecuados/no concluyentes y el 44% restante se trataba de linfomas insuficientemente subclasificados. Ese 74% se alcanzaba si se incluía el linfoma folicular, mientras que si, de acuerdo a las guías NCCN, el linfoma folicular se consideraba *nonactionable*, entonces esa cifra descendía al 66%. Entre los 25 artículos con análisis por ITD el porcentaje de diagnósticos *actionable* fue muy similar (76%).

Entre los diagnósticos *actionable*, el total de linfomas subclasificados fue de 2.310 y 1.916 correspondían a otras patologías (como hiperplasia benigna reactiva, tuberculosis, sarcoidosis, etc). Los restantes 1.481 fueron diagnosticados como *nonactionable*, de los que 824 se diagnosticaron como inadecuados/no concluyentes.

En la aplicación del instrumento AMSTAR<sup>45</sup> para evaluar la calidad metodológica de revisiones sistemáticas, esta revisión tendría una calidad media-alta. Cumple 8 de las 11 preguntas que plantea el AMSTAR (diseño *a priori* de la revisión, amplia búsqueda de la literatura, consideración del estado de la publicación como criterio de inclusión, se aporta el listado de los estudios incluidos y sus características, aunque no de los excluidos, se agrupan los resultados de manera apropiada, se incluye la representación gráfica de los resultados en función del año de publicación y se declara la ausencia de conflictos de intereses). No se hace mención sobre si la selección de estudios y extracción de datos se realizó de forma duplicada; tampoco sobre la calidad de los artículos incluidos en la revisión.

Los autores constataron que ni el método elegido para tomar la muestra (FNAC, CNB o ambos) ni el añadir otras pruebas complementarias modificaba el porcentaje de diagnósticos *nonactionable*. Esto mismo ocurría si se ceñían a los 25 estudios realizados con ITD. Para determinar si el método de biopsia elegido afectaba a la tasa de diagnósticos inadecuados/no concluyentes, los autores se limitaron a valorar los 25 estudios ITD y encontraron que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el método de biopsia utilizado.

Dada la evolución en el tiempo de las técnicas diagnósticas, se estudió si la tasa de diagnósticos *nonactionable* disminuía en función del año de publicación, bien por una mayor experiencia clínica en los diagnósticos o bien por el incremento en la disponibilidad de otros métodos complementarios. Sin embargo, se observó que en ese periodo de 25 años en los que se publicaron los estudios incluidos en la revisión, no se observó ninguna tendencia concreta. El hecho de que no se haya producido una mejora en la tasa de éxitos diagnósticos en estos 25 años sugiere que el incremento en el uso de las técnicas complementarias sólo compensa ocasionalmente la pérdida de diagnóstico específico inherente en muestras concretas y que la subclasificación se ha ido haciendo progresivamente más compleja con el descubrimiento de nuevos subtipos y de subtipos clínicamente significativos de LNH.

En los pacientes con recurrencia de linfoma, para establecer el tratamiento no suele ser imprescindible realizar una subclasificación del tumor linfoide. Por este motivo, en las recurrencias, al incluir diagnósticos menos específicos como *actionable*, la tasa mediana de estos diagnósticos *actionable* se incrementa al 87 % (entre los estudios con ITD).

Aunque la literatura sugiere que combinar CNB con FNAC incrementa la exactitud diagnóstica, los resultados de la revisión sugieren que combinar ambas técnicas no incrementa de forma significativa la tasa de diagnósticos de subclasificaciones de linfomas. Esta disparidad pone de manifiesto la diferencia entre exactitud diagnóstica (donde se comparan los resultados de la FNAC y/o CNB con el patrón oro de la biopsia escisional) frente a la fiabilidad (que se refiere a la probabilidad de alcanzar un diagnóstico *actionable*). Aunque la combinación de FNAC y CNB es claramente ventajosa en ciertos casos seleccionados, la falta de una tendencia clara global en la mejora diagnóstica sugiere que el número de casos en los que resultaría crítico obtener una muestra por ambos procedimientos es probablemente muy pequeña. Sin embargo, sería prudente obtener ambos siempre que fuera posible con el fin de maximizar la exactitud diagnóstica y la fiabilidad.

Los autores de esta revisión no tenían como objetivo determinar la exactitud diagnóstica de la FNAC porque su definición variaba entre los diferentes artículos incluidos y no se disponía de suficientes datos para recalcularla para todos los estudios. Estos artículos se referían a trabajos realizados en un solo centro, eran series de casos y en todos se informaba de una alta capacidad diagnóstica de la FNAC/CNB. Sin embargo, el único estudio<sup>10</sup> multicéntrico de los incluidos en dicha revisión ofrecía datos claramente contrarios: se trataba de una revisión de muestras para un ensayo clínico donde los investigadores encontraron que la exactitud diagnóstica de la FNAC sola era del 12% frente a la biopsia escisional, y concluían que no era un test de ayuda para el diagnóstico



de los linfomas, además de que no era coste-efectivo y que podía conducir a tratamientos erróneos.

Las opciones terapéuticas existentes hoy día hacen que sea importante diferenciar entre los diversos LNH de bajo grado y los diversos LNH de alto grado. Los avances en el tratamiento de LNH de alto grado de células B hacen que la subclasificación de los linfomas sea un elemento clave para seleccionar aquellos casos candidatos a terapias de inducción, en concreto los linfomas Burkitt y linfomas primarios de mediastino de células grandes B candidatos a R-EPOCH (Rituximab-etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina). También para linfomas agresivos de células T, el tratamiento se ha diversificado según su subclasificación. En la práctica clínica, una subclasificación correcta y precisa de los LNH tiene grandes implicaciones en el manejo terapéutico de un considerable número de pacientes.

El estudio de fiabilidad de la FNAC/CNB realizado en esta revisión sistemática dio un resultado de diagnósticos definitivos en un 65-75 % de los casos.

Los autores de esta revisión sistemática reconocen que el término *actionable* utilizado para diferenciar los diagnósticos, no siempre resultaría de utilidad para los clínicos, de tal manera que en algunos casos esa subclasificación no aportaría toda la información necesaria para planificar el tratamiento y, en otros casos, ocurriría lo contrario, que se aportaría demasiada información no relevante para decidir el tratamiento más oportuno.

La elección de FNAC/CNB o biopsia escisional se basaría en diversas consideraciones que incluyen la fiabilidad diagnóstica (en el sentido de si el diagnóstico será el definitivo), la exactitud diagnóstica (si el diagnóstico es el correcto), del tiempo del que se disponga (si hay necesidad de realizar un diagnóstico urgente), de la morbilidad, el coste-efectividad y de las preferencias del paciente (mayor comodidad, mayor tolerancia, menos dolor...). Así, un elemento que lleva a elegir la FNAC/CNB sobre la biopsia escisional es la necesidad de realizar un diagnóstico con urgencia y la inestabilidad clínica. Sin embargo, cuando se requiere un diagnóstico de urgencia habría que valorar realizar la biopsia pues es necesario tener en cuenta que en alrededor de un 25% de los casos la FNAC/CNB no es capaz de alcanzar un diagnóstico *actionable* y que, por tanto, este fallo llevaría a un retraso diagnóstico y retraso en el inicio del tratamiento adecuado.

Por ello, a pesar de las ventajas de la FNAC/CNB en cuanto a mayor aceptación por parte del paciente y menor morbilidad, Frederiksen y cols respaldarían la actual opinión de expertos recogida en las guías NCCN de realizar la biopsia escisional<sup>2,34</sup>.

## Ensayos clínicos

Se ha comenzado a realizar un ensayo clínico controlado y randomizado, cuyo objetivo es comparar la aspiración con aguja fina frente a la biopsia con aguja fina utilizando un nuevo dispositivo que toma muestras mayores que la aguja fina convencional para diagnosticar lesiones sólidas gastrointestinales, incluyendo los linfomas. El fin de este dispositivo nuevo (EchoTip Core Needle) es solventar las dificultades de la FNAC para realizar un diagnóstico diferencial correcto entre inflamación (ocasionada por un proceso reactivo o inflamatorio) y neoplasia bien diferenciada. Ambas técnicas serán guiadas por ecografía endoscópica (EUS). El protocolo<sup>43</sup> de este ensayo ha sido publicado en el 2016. Se trata de un estudio prospectivo, ciego, a realizar en cinco centros y que incluirá un total de 408 pacientes divididos en dos grupos: grupo A, a quienes se aplicará la EUS-FNAC con una aguja de 22 G (22G EchoTip Ultra Needle) y grupo B, a quienes se aplicará esa nueva aguja en estudio (la 22G EchoTip Core Needle) para el estudio de lesiones sólidas.

Según datos de Clinicaltrials.gov, con fecha de enero de 2013 aparece como finalizado otro ensayo clínico titulado “US-guided Fine Needle Biopsy With a New Core Histology Needle Versus Conventional Fine Needle Aspiration” (identificador: NCT01774162)<sup>42</sup> en pacientes con diversos procesos neoplásicos, incluyendo linfomas. No se ha encontrado información publicada posteriormente sobre este ensayo ni sobre sus resultados.

## Recomendaciones de Sociedades Científicas

En este apartado se resumen las principales recomendaciones sobre el uso de FNAC en adenopatías como prueba diagnóstica de linfomas de algunas Sociedades Científicas relacionadas con esta patología, tal como se recoge en las diferentes publicaciones encontradas.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (*European Society for Medical Oncology*, ESMO) ha elaborado varias guías de práctica clínica sobre distintos tipos de linfomas donde se recogen aspectos sobre su epidemiología, diagnóstico y tratamiento<sup>46</sup>. Se trata de unas guías elaboradas siguiendo estándares de calidad metodológica, incluyendo la literatura existente y la experiencia aportada en diferentes reuniones de consenso, para finalmente elaborar determinadas recomendaciones cuyos contenidos se valoraron de acuerdo al sistema de clasificación de los niveles de la evidencia y grados de recomendación aceptados de la ESMO (sistema adaptado a partir del de la

Sociedad de Enfermedades Infecciosas del Sistema Público de Salud de Estados Unidos)<sup>32</sup>. Estas guías han sido publicadas entre los años 2014 y 2016, siendo algunas actualizaciones de otras guías previas, garantizando con dicha actualización la vigencia de sus contenidos.

Entre estas guías, destacan la guía de práctica clínica de la ESMO sobre los LH<sup>32</sup>, donde se recomienda que el diagnóstico patológico de estos tumores se realice de acuerdo a la clasificación WHO a partir de una muestra suficiente de tejido tomada por cirugía o biopsia escisional sin hacer mención alguna a la FNAC. En el LH clásico, la presencia de las células de Reed-Sternberg define la enfermedad mientras que para el diagnóstico de LH nodular de predominio linfocítico se requiere detectar células linfocíticas de forma predominante. El inmunofenotipado de las células es diferente en estos dos tipos de linfomas: las células de Reed-Sternberg son positivas a CD30 y CD15, en ocasiones lo son a los CD20 y son negativas a CD45, mientras que las células de predominio linfocítico son positivas a CD20 y CD45 y negativas a CD15 y CD30.

Para los linfomas ganglionares foliculares<sup>47</sup>, la ESMO recomienda que el diagnóstico inicial o de las recurrencias se base en la biopsia escisional o quirúrgica de ganglios linfáticos y realizar la clasificación, también, de acuerdo a la WHO. Las biopsias core sólo deberían realizarse en pacientes en los que los ganglios linfáticos no sean fácilmente accesibles, siempre teniendo en cuenta que la posible heterogeneidad de estos linfomas puede ser difícil de apreciar en las muestras recogidas por CNB y que si dichas muestras no resultaran apropiadas será necesario, finalmente, recurrir a realizar cirugía o repetir dichas biopsias. La ESMO menciona explícitamente que la FNAC no es apropiada para alcanzar un diagnóstico fiable.

De igual manera, la GPC de la ESMO para linfomas de células T periféricas<sup>31</sup>, para los subtipos primarios tanto nodales como extranodales, indica que el diagnóstico debería realizarlo un hemo-patólogo experto a partir de muestras tomadas por biopsia escisional, técnica a la que reconoce como única capaz de obtener suficiente material para alcanzar un diagnóstico definitivo. No se menciona, para nada, el uso de otras técnicas diagnósticas como la FNAC ni CNB.

Para los linfomas B difusos de células grandes<sup>37</sup>, la ESMO reconoce que la biopsia escisional quirúrgica sigue siendo el método óptimo de diagnóstico, con un nivel de evidencia V (estudios sin grupo control, *case reports* u opiniones de expertos) y un grado de recomendación A (evidencia robusta de eficacia con un beneficio clínico sustancial; fuertemente recomendada). Esta biopsia permite evaluar la arquitectura del ganglio y aporta material adecuado para el estudio fenotípico y molecular, que debería realizarse en un laboratorio experto en interpretación morfológica y que disponga de las más completas técnicas para dichos estudios. La muestra de biopsia de-

bería enviarse sin fijar, para permitir el análisis de citometría de flujo y poder realizar los estudios de DNA y RNA.

Las biopsias por CNB y biopsias endoscópicas se deberían reservar sólo para pacientes en los que la biopsia quirúrgica no sea posible o entrañe un excesivo riesgo (nivel de evidencia IV, por proceder de estudios de cohortes o casos y controles, y grado de recomendación B, indicando que existe una evidencia fuerte o moderada sobre su eficacia pero con un limitado beneficio clínico, aunque en general se recomienda). En cambio, que la FNAC no debería utilizarse como única técnica para el diagnóstico de estos tumores (nivel de evidencia V y grado de recomendación E, por tanto, no se recomendaría nunca por existir una fuerte evidencia de ausencia de eficacia o por sus efectos adversos). En todos los pacientes, se debería confirmar el diagnóstico morfológico de estos tumores mediante la investigación del inmunofenotipado, bien por estudios inmunohistoquímicos o por citometría de flujo o una combinación de ambos (nivel de evidencia V y un grado de recomendación A). Si el diagnóstico no se realiza con suficiente nivel de confianza (por ejemplo, porque el tamaño de la muestra disponible sea pequeño o si la población de células estudiadas muestra un fenotipo normal) entonces se debería recurrir a realizar un análisis de PCR (nivel de evidencia IV y un grado de recomendación C, lo que indicaría que la evidencia sobre su eficacia y seguridad es insuficiente).

La Sociedad Británica de Hematología publicó en noviembre de 2015 una guía para la investigación y el manejo del LH nodular de predominio linfocítico<sup>33</sup>. Esta guía se basó en una revisión de la literatura científica publicada entre 1980 y 2014. Los estudios seleccionados fueron evaluados según el sistema GRADE para estudiar su nivel de evidencia y grado de recomendación. En lo referente al diagnóstico histopatológico, esta guía recomienda la biopsia escisional o múltiples biopsias core de suficiente tamaño y calidad (nivel de evidencia y recomendación 1A). La opción de utilizar la FNAC no se contempla.

La guía de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para LNH<sup>34</sup>, actualizada a junio de 2016, dice textualmente: “La FNAC o CNB solas no son, normalmente, suficientes para el diagnóstico inicial de linfoma. En determinadas circunstancias, cuando el ganglio linfático no es fácilmente accesible para la biopsia escisional o incisional, la combinación de FNAC y CNB junto a determinadas técnicas complementarias (inmunohistoquímica, citometría de flujo, PCR, diagnóstico genético o FISH) para realizar el diagnóstico diferencial, podría ser suficiente”.

Y en la actualización, también en el 2016, de la guía del NCCN para LH<sup>2</sup> se dice que la CNB podría ser adecuada para realizar el diagnóstico pero el panel de expertos de la NCCN recomienda la biopsia escisional del ganglio linfático. Además, dice que “aunque la FNAC se utiliza ampliamente en el

diagnóstico de neoplasias malignas, su papel en el diagnóstico de linfomas sigue siendo controvertido y el diagnóstico de linfoma no se puede descartar ante una FNAC negativa”. Por esto, se desaconseja por completo la FNAC y sólo se considera adecuada si se utiliza junto técnicas inmunohistoquímicas siempre que el diagnóstico lo haga un hematólogo o un patólogo”

Por último, nos referimos aquí a las dos guías de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), ambas publicadas recientemente, a lo largo de 2015. Estas guías se elaboraron a partir de una exhaustiva búsqueda de información en las bases de datos de PubMed y en ISI Web of Knowledge, recogiendo tanto artículos a texto completo como *abstracts* de congresos. En la guía clínica sobre manejo de pacientes con LH<sup>36</sup> se dice expresamente que la FNAC es “inadecuada para el diagnóstico inicial”, y que la técnica de elección debe ser la biopsia escisional o incisional con la que obtener suficiente tejido para realizar el diagnóstico morfológico, inmunohistoquímico y molecular, aunque la CNB podría realizarse en aquellos casos en que la biopsia no sea posible.

En la guía de la SEOM sobre LNH folicular<sup>35</sup> se dice que el diagnóstico debería basarse siempre en una muestra de biopsia escisional del ganglio linfático. La CNB sólo se realizaría en pacientes sin ganglios accesibles, por ejemplo, ante ganglios retroperitoneales. Y en relación a la FNAC, esta guía dice textualmente que “es inapropiada para un diagnóstico fiable”.

## Información recogida en los artículos originales seleccionados

Los principales datos e información aportada sobre la efectividad diagnóstica de la FNAC en adenopatías en pacientes con linfoma en los siete artículos originales que fueron finalmente seleccionados para este informe se recogen en la tabla 1.

**Tabla 1. Resumen de extracción de datos de artículos seleccionados.**

Autor, año de publicación, país, periodo de estudio, tipo de estudio.	N Sexo Edad Indicación clínica Localización de las lesiones	Técnica diagnóstica	Resultados	Observaciones. Conclusiones
Cozzolino y cols <sup>1</sup> , 2016. Italia Dos centros. Prospectivo.	38 pacientes con LN1 difuso de células grandes B. 20 hombres, 18 mujeres. Edad media: 62,4 años (rango, 36-91 años). Recurrencia en 8 casos. Cervicales laterales: n=18 Inguinales: n=8 Submandibulares: n=5 Supraclaviculares: n=4 Axilares: n=2 Para-aórticos: n=1	FNAC, análisis ICC. La citometría de flujo fue efectiva en 26 casos, en los que demostró determinados fenotipos. Prueba de referencia: estudio histológico, en 24 casos.	Concordancia entre estudio ICC e IHC en 23 de 24 casos. ICC fue no-efectivo en 5 casos. El análisis de regresión lineal entre los resultados de la ICC frente a la IHC (combinación de CD10, BCL6 y MUM-1) de los 24 pacientes revelaron un coeficiente de correlación de 0,9819. Por tanto, se conforma una fuerte correlación entre ambas técnicas.	La ICC sobre muestras tomadas por FNAC es comparable al diagnóstico histológico. La subclasificación de los LN1 difusos de células B a partir del estudio de muestras tomadas por FNAC podría ofrecer información pronóstica cuando el estudio histológico no es posible.

Autor, año de publicación, país, periodo de estudio, tipo de estudio.	N Sexo Edad Indicación clínica Localización de las lesiones	Técnica diagnóstica	Resultados	Observaciones. Conclusiones
Raddaoui y cols <sup>11</sup> , 2016. EEUU. Un solo centro. Enero de 1995 a diciembre de 2000. Retrospectivo.	175 casos. 20-92 años (edad media 64 años, SD 21 años). 11 hombres y 23 mujeres. Recurrencia en 9 de los 34 pacientes con categoría diagnóstica de atípica/sospechosa. Localización nodal en 29 y extranodal en 4. Entre los atípicos, 25 de 34 (74%) eran lesiones superficiales y 9 (26%) profundas.	FNAC de ganglio linfáticos con categoría diagnóstica de atípica/sospechosa de linfoma. De estos casos, 18 también se estudiaron con citometría de flujo. Prueba de referencia: biopsia o confirmación clínica si no se realizó biopsia.	34 (19,4%) FNAC con categoría diagnóstica de atípica/sospechosa. La citometría de flujo fue positiva para malignidad en 16 (47%) y negativa en 10 (53%) casos. Biopsia realizada en 30 casos (89%): en 7 (21%) se descartó malignidad, 17 (50%) fueron LNH y 6 (18%) fueron LH. Por tanto, el 68% de los casos de FNAC atípica/sospechosa se confirmaron como linfomas.	Existe alto riesgo de diagnóstico atípico/sospechoso con FNAC, y una alta probabilidad de que estas lesiones sean finalmente linfomas. Por ello, ante este diagnóstico de la FNAC, es imprescindible realizar un estudio histológico posterior mediante biopsia para confirmar el diagnóstico de linfoma, además de interpretar el resultado junto con los datos clínicos y radiológicos del paciente.

Autor, año de publicación, país, periodo de estudio, tipo de estudio.	N Sexo Edad Indicación clínica Localización de las lesiones	Técnica diagnóstica	Resultados	Observaciones. Conclusiones
Reddy y cols <sup>39</sup> , 2015. Sudáfrica. Un solo centro. 1 de enero de 2010 a 31 de diciembre de 2012. Retrospectivo.	N=560, de los que 203 se sometieron a FNAC y biopsia. 55% eran mujeres. Edad media: 40 años (rango, 12-94). Indicaciones: Diagnóstico incierto: n=202 (36%) Linfoma: n=120 (22%) Carcinoma: n=114 (20%) Tuberculosis: n=74 (13%) Desconocida: n=50 (9%)	FNAC y biopsia ganglionar. citometría de flujo, FISH, IHC.	De 219 biopsias con diagnóstico de malignidad, 60 fueron LNH y 49 LH. 203 pacientes se sometieron a FNAC y biopsia, de los que el 23% de diagnósticos de la FNAC fueron inadecuados, 76% fueron correctos y 1% se desconoce. El grado de acuerdo entre ambas pruebas fue bueno, con significación estadística (P=0,001), para LH (K=0,774, SE=0,07, IC 95%=0,606-0,882) y para LNH (K=0,640, SE=0,07, IC 95%=0,472-0,807). También se alcanzó un alto acuerdo para diagnóstico de carcinoma y tuberculosis.	En este estudio se confirma una buena correlación entre ambas pruebas, FNAC y biopsia para el diagnóstico de adenopatías. Los autores señalan que ante un paciente con ganglios con sospecha de sarcoma de Kaposi, dado que esta patología puede coexistir con otras, es recomendable realizar directamente biopsia.
Vasiji y cols <sup>40</sup> 2015. Croacia. Un solo centro. Desde enero de 1999 a diciembre de 2008.	N=4062 1624 hombres, 2438 mujeres. Edad: rango de varios meses a 85 años. Linfadenopatías en cabeza y cuello.	FNAC o USE-FNAC No biopsia.	La FNAC fue no diagnóstica en un 5,7% de casos. Del resto, el 69% fueron lesiones benignas (linfadenopatía reactiva) y el 31% restante fueron lesiones malignas, de las que 40,5% fueron linfomas (60% LNH de bajo grado, 30% LNH de alto grado y 10% LH) y 59,5% metástasis.	Los autores consideran que la FNAC es una "excelente" prueba de primera línea, rápida, bien tolerada por los pacientes, segura, económica y con capacidad diagnóstica para ser alternativa a la biopsia.



Autor, año de publicación, país, periodo de estudio, tipo de estudio.	N Sexo Edad Indicación clínica Localización de las lesiones	Técnica diagnóstica	Resultados	Observaciones. Conclusiones
Ryu y cols <sup>22</sup> , 2014. Corea del Sur. Un solo centro (hospital terciario). Enero de 2010 a julio de 2012. Estudio retrospectivo sobre una muestra consecutiva de pacientes.	N=208. FNAC: n=150 CNB: n=75 Ambos grupos eran similares en cuanto a edad y sexo. También era similar el tamaño de la lesión en ambos grupos. Adenopatías cervicales.	Compararon la capacidad diagnóstica de la FNAC y CNB para el estudio de adenopatías cervicales.	<p>FNAC: Se: 66,1% (IC 95%: 53,7%-76,7%) Sp: 94,8% (IC 95%: 87,0%-98,4%) VPP: 91,1% (IC 95%: 78,7%-97,0%) VPN: 77,7% (IC 95%: 68,2%-84,9%)</p> <p>CNB: Se: 95,7% (IC 95%: 77,3%-100%) Sp: 96,2% (IC 95%: 86,3%-99,7%) VPP: 91,7% (IC 95%: 73,0%-98,8%) VPN: 98,0% (IC 95%: 88,7%-100%).</p> <p>La CNB alcanzó una mayor sensibilidad (<math>p=0,006</math>) y mayor VPN (<math>0=0,001</math>) que la FNAC; además, en un 37% de los pacientes sometidos a FNAC fue necesario realizar una posterior biopsia para confirmar el diagnóstico mientras que en el grupo de CNB sólo fue necesaria en el 13% de casos.</p>	Por el riesgo de la CNB de diseminar células tumorales en el trayecto de la aguja, aconsejan realizar como primera prueba FNAC en adultos con adenopatías y sospecha de carcinoma y CNB en pacientes jóvenes con sospecha de linfoma.

Autor, año de publicación, país, periodo de estudio, tipo de estudio.	N Sexo Edad Indicación clínica Localización de las lesiones	Técnica diagnóstica	Resultados	Observaciones. Conclusiones
Paul y cols <sup>41</sup> , 2014. India. Un solo centro. Enero de 2010 a junio de 2011.	N=61 Edad media de 39 años, mediana de 45 años y rango de 4-75 años. Diagnóstico de LNH primario.	FNAC, Inmunofenotipado por citometría de flujo y análisis de bloques celulares por ICC.	De los 61 casos, 40 (65,6%) eran linfomas de células B y 21 (34,4%) linfomas de células T. Citometría de flujo e ICC resultaron complementarias para el diagnóstico de LNH. Alta concordancia entre ambas pruebas: de 61 casos, 45 (74%) fueron correctamente clasificados por citometría de flujo frente a 40 (65,5%) por ICC. En total, la combinación de ambas técnicas permitió clasificar correctamente al 88,5% (54/61) casos (de acuerdo a la clasificación WHO). En 11,4% (7/61) casos, ninguna de las dos técnicas permitió clasificar el linfoma.	El análisis citomorfológico resulta de gran importancia pero para el diagnóstico de LNH es necesario recurrir a pruebas complementarias.

Autor, año de publicación, país, periodo de estudio, tipo de estudio.	N Sexo Edad Indicación clínica Localización de las lesiones	Técnica diagnóstica	Resultados	Observaciones. Conclusiones
Zhang y cols <sup>17</sup> 2014. China. Un solo centro. Enero de 2010 a diciembre de 2013. Retrospectivo.	N=177 101 hombres y 76 mujeres. Edad media de 49 años (rango, 2-83 años). 164 ganglios superficiales. 13 lesiones superficiales extra-nodales.	FNAC utilizando análisis de bloques celulares con un panel de anticuerpos para IHC. Biopsia como prueba de referencia (o seguimiento clínico para los casos benignos).	Linfoma primario: n=83 (46,9%), linfoma recurrente: n=14 (7,9%) y sospecha de linfoma: n=8 (4,5%). Hiperplasia reactiva benigna (BRH): n=72 (40,7%). El 100% de los primarios y recurrencias (9 eran LH clásico, 88 LNH) se confirmaron con biopsia. De los 8 con diagnóstico de sospecha de linfoma, 5 fueron LNH en biopsia y 3 BRH. Capacidad diagnóstica global para subclasificar a los linfomas= 86,6% (84/97), 77,8% (7/9) para los LH clásico y 87,5% (77/88) para los LNH. Sensibilidad del 99,0%, especificidad del 95,9%, VPP del 97,1% y VPN del 98,6% para discriminar entre linfoma y BRH.	Los bloques celulares son un método fiable y seguro para establecer un diagnóstico definitivo de linfoma y podría evitar la realización de biopsias. Agilizar y facilitar el proceso de preparación de esos bloques contribuye a su mayor utilización. Los autores destacan las ventajas diagnósticas del uso de bloques celulares frente a la citometría de flujo, con un mayor poder diagnóstico y la posibilidad de preservar las muestras para un futuro uso de las mismas.
FNAC=punción aspiración con aguja fina, USE-FNAC=FNAC guiada por ecodenscopía, CNB=biopsia con aguja gruesa, SD=desviación estándar, FISH=hibridación <i>in situ</i> por fluorescencia, IHC=immunohistoquímico, ICC=immunocitoquímico, LH=linfoma Hodgkin, LNH= linfoma No Hodgkin, BRH=hiperplasia reactiva benigna, Se=sensibilidad, Sp=especificidad, VPP= Valor predictivo positivo, VPN= Valor predictivo negativo.				

# Discusión

En este informe se revisan las publicaciones científicas disponibles sobre la efectividad de la FNAC de adenopatías para el diagnóstico y subclasificación de los procesos linfoproliferativos. Aunque la biopsia escisional se considera la prueba de referencia para el diagnóstico de linfomas en adenopatías, el uso de técnicas menos invasivas, como la FNAC y la CNB, se proponen como alternativas factibles, fundamentalmente cuando sus hallazgos se complementan con los resultados de otras pruebas diagnósticas de análisis inmunofenotípico, citogenético y molecular.

La búsqueda realizada permitió localizar una reciente revisión sistemática, con fecha de publicación del 2015, sobre la efectividad de la FNAC y CNB para subclasificar a los linfomas. Por ello, se decidió analizar de forma exhaustiva esta revisión y seleccionar e incluir para el presente informe la información aparecida con posterioridad.

Cabe destacar que el número de artículos originales y otros tipos de publicaciones ha resultado muy escaso. Las guías elaboradas y publicadas por las diferentes Sociedades científicas no recomiendan el uso de FNAC como prueba diagnóstica de linfomas a partir del estudio de adenopatías. No se han localizado informes de evaluación de tecnologías sanitarias sobre esta prueba diagnóstica y sólo se ha encontrado un ensayo clínico en marcha que estudie la FNAC, aunque su indicación clínica es el estudio de lesiones sólidas en general, incluyendo pacientes con linfoma. En cuanto a los artículos originales, sólo siete estudios cumplían los criterios de inclusión. Se trata de estudios publicados entre 2014 y 2016, realizados en 7 países diferentes y con poblaciones heterogéneas que abarcan edades muy amplias y analizan adenopatías de muy diferente localización, incluyendo linfadenopatías tanto superficiales como profundas. En general, la calidad metodológica de estos trabajos (aunque no se ha valorado de acuerdo a ninguna escala concreta) ha resultado deficiente, con poca información respecto a la población y a las pruebas realizadas, tanto en los aspectos técnicos como en sus resultados cuantitativos de efectividad y aún menos de seguridad.

Cuatro de estos trabajos fueron estudios retrospectivos, en dos no se especificó este aspecto y sólo el trabajo de Cozzolino y cols<sup>4</sup> fue prospectivo. Este último fue el único realizado en dos centros hospitalarios, mientras que el resto de estudios fueron unicéntricos. El número de pacientes estudiados ha sido pequeño (entre 38-208) a excepción del trabajo de Vasilj y cols<sup>40</sup> que analizó más de 4000 pacientes con linfadenopatías en región de cabeza y cuello, pero este estudio sólo comparaba los resultados de la FNAC con la EUS-FNAC, no con biopsia escisional. Tampoco hay homogeneidad en la

elección de la prueba de referencia, que en ocasiones es la biopsia y el análisis histopatológico de las muestras y en otras ocasiones, la evolución clínica del paciente. Algunos trabajos ofrecen datos de concordancia entre FNAC y biopsia, otros aportan los resultados de los parámetros de efectividad diagnóstica. Ryu y cols<sup>22</sup> compararon la efectividad diagnóstica de la FNAC y CNB, sin considerar otra prueba de referencia. En todos los trabajos, excepto en dos<sup>22,40</sup>, se aplicaron técnicas complementarias a la FNAC, especialmente citometría de flujo, FISH y análisis inmunocitoquímico.

En general, estos trabajos coinciden en que se da un alto grado de concordancia entre la FNAC y el estudio histológico, aunque con limitaciones según el tipo de linfoma, siendo recomendado por casi todos los autores el realizar otras pruebas complementarias al estudio citológico. Para Zhang y cols<sup>17</sup>, el análisis de bloques celulares podría evitar la realización de biopsias en un porcentaje alto de pacientes. Vasilj y cols<sup>40</sup>, consideran que la FNAC es una buena opción como prueba de primera elección. La mayoría de estudios destacan las ventajas de la FNAC por ser una tecnología rápida, no invasiva y bien tolerada por los pacientes. En casos de diagnósticos dudosos con FNAC, habría que recurrir a la toma de muestras por biopsia escisional.

La revisión sistemática de Frederiksen y cols<sup>38</sup> partió de una búsqueda de artículos científicos publicados en un amplio periodo de tiempo (1989-2012), de los cuales 42 estudios fueron seleccionados para su análisis. En todos ellos se habían realizado FNAC y/o CNB junto a una o más pruebas complementarias (estudio inmunohistoquímico o inmunocitoquímico, citometría de flujo, FISH, diagnóstico citogenético o molecular). En resumen, la media de diagnósticos actionable fue del 74% y en los casos de pacientes con diagnóstico de recurrencia de linfoma, este porcentaje ascendía al 87%. Además, los autores de esta revisión destacan el hecho de no haber encontrado una mejora en el diagnóstico de los linfomas. Se esperaba que se hubiera producido una mejora progresiva del diagnóstico a lo largo de ese periodo de tiempo tan amplio, durante el cual el proceso de detección y caracterización de los linfomas se había visto afectado por diferentes clasificaciones y por la utilización de procedimientos diagnósticos complejos que han evolucionado tecnológicamente a lo largo de esos años. Finalmente, reconociendo las ventajas de la FNAC/CNB, los autores inciden en la importancia de que estas técnicas no aportan un diagnóstico útil en casi una cuarta parte de los pacientes y por ello respaldan la utilización de la biopsia escisional.

# Conclusiones

## Conclusiones de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en esta revisión respaldan el uso de la biopsia escisional como test diagnóstico recomendado ante un paciente con adenopatías para el diagnóstico de linfoma.

Se reconocen las ventajas de la FNAC por ser una tecnología rápida, no invasiva y bien tolerada por los pacientes.

El uso de FNAC para el diagnóstico de linfomas en adenopatías continúa siendo controvertido, especialmente en el diagnóstico inicial.

El uso cada vez más extendido de agujas de tamaño muy fino, con diferentes formas de corte y succión/aspiración contribuirían a respaldar el uso conjunto de la FNAC y la CBN, como técnicas complementarias entre sí, pudiendo realizarse, ambas, en el mismo acto médico. Además, el uso de ambas técnicas se ha visto favorecido por el desarrollo de la ecoendoscopia y de otras técnicas de imagen, como la ecografía y la CT, que contribuyen a guiar su realización y a facilitar la correcta toma de las muestras.

El mayor rendimiento diagnóstico se alcanzaría con una interpretación conjunta de los resultados de las distintas pruebas realizadas incluyendo el estudio citológico y el de las pruebas complementarias.

Sólo un diagnóstico preciso del subtipo de linfoma, ajustado a la clasificación WHO, permitiría la elección terapéutica más adecuada y una valoración pronóstica acertada.

## Valoraciones finales

Sería recomendable la elaboración de protocolos de trabajo específico sobre el uso de FNAC dentro de cada centro hospitalario, con los que estandarizar todo el procedimiento, que contaran con el consenso y participación de los diferentes profesionales implicados. Estos protocolos deberían incluir aspectos como el tipo y grosor de las agujas utilizadas, el número mínimo de aspiraciones/pases, la toma de muestras, y el manejo posterior de las muestras obtenidas de tal manera que se garantice la máxima calidad en la obtención y mantenimiento de dichas muestras, para reducir la tasa de diagnósticos erróneos o no concluyentes.

Estos protocolos deberían contemplar tanto el análisis citológico como la pertinencia de utilizar las restantes técnicas complementarias.

La implicación y coordinación de los clínicos (fundamentalmente oncólogos y hematólogos), los radiólogos intervencionistas y los patólogos será fundamental para su adecuada y creciente utilización de la FNAC en el manejo clínico de los linfomas y su desarrollo tecnológico futuro.

Se espera que los avances y el uso cada vez más generalizado en las técnicas de secuenciación genómica sobre muestras obtenidas mediante aspiración con agujas de grosores más finos no sólo contribuyan a un diagnóstico más concreto del tipo de linfoma sino a desarrollar y poder aplicar terapias dirigidas altamente específicas.

# Bibliografía

- (1) Pineda KMR, M. I.; Rosas, A.. Biopsia de ganglio linfático: indicaciones, tipos, procesamiento e interpretación. *PRL*. 2008;46:33-41.
- (2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hodgkin Lymphoma. Guidelines Version 3.2016. *Disponibile en:* ([http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hodgkins.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hodgkins.pdf)) *Acceso el 10 de noviembre de 2016.*
- (3) Parker B, Devereux S, Gatter K, Jack A, Matutes E, Rooney N, Ross F, Wilkins B, Wotherspoon A, Ramsay A. Best Practice in Lymphoma Diagnosis and Reporting. British Committee for Standards in Haematology: Royal College of Pathologists. *Disponibile en* ([http://www.bcshguidelines.com/documents/Lymphoma\\_diagnosis\\_bcsh\\_042010.pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/Lymphoma_diagnosis_bcsh_042010.pdf)). 2012.
- (4) Cozzolino I, Varone V, Picardi M, Baldi C, Memoli D, Ciancia G, Selleri C, De RG, Vetrani A and Zeppa P. CD10, BCL6, and MUM1 expression in diffuse large B-cell lymphoma on FNA samples. *Cancer Cytopathol*. 2016;124:135-143.
- (5) Ozkan EA, Goret CC, Ozdemir ZT, Yanik S, Goret NE, Dogan M, Cihan FG and Akkoca AN. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience. *International journal of clinical and experimental pathology*. 2015;8:15234-9.
- (6) Roh JL, Lee YW and Kim JM. Clinical utility of fine-needle aspiration for diagnosis of head and neck lymphoma. *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2008;34:817-21.
- (7) Khillan R, Sidhu G, Axiotis C and Braverman AS. Fine needle aspiration (FNA) cytology for diagnosis of cervical lymphadenopathy. *International journal of hematology*. 2012;95:282-4.
- (8) Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, De Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-92.
- (9) Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H and Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*. 2011;117:5019-32.
- (10) Hehn ST, Grogan TM and Miller TP. Utility of fine-needle aspiration as a diagnostic technique in lymphoma. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22:3046-52.
- (11) Raddaoui EM. Fine Needle Aspiration (FNA) Cytology of Lymphoid Lesions; Definition and the Outcome of the Atypical/suspicious diagnostic category: Study of 34 cases. *JHOR*. 2016;1:1-6.
- (12) Bandoh N, Goto T, Akahane T, Ohnuki N, Yamaguchi T, Kamada H, Harabuchi Y, Tanaka S and Nishihara H. Diagnostic value of liquid-based cytology with fine needle aspiration specimens for cervical lymphadenopathy. *Diagn Cytopathol*. 2016;44:169-176.



- (13) Banik T, Mondal K and Mandal R. Two cases of primary non-Hodgkin's lymphoma of female breast: Role of fine-needle aspiration cytology and cell-block immunohistochemistry. *Diagn Cytopathol.* 2016;44:235-240.
- (14) Brozic A, Pohar MZ, Novakovic S and Kloboves P, V. Inconclusive flow cytometric surface light chain results; can cytoplasmic light chains, Bcl-2 expression and PCR clonality analysis improve accuracy of cytological diagnoses in B-cell lymphomas? *Diagn Pathol.* 2015;10:191.
- (15) Stacchini A, Aliberti S, Pacchioni D, Demurtas A, Isolato G, Gazzera C, Veltri A, Maletta F, Molinaro L and Novero D. Flow cytometry significantly improves the diagnostic value of fine needle aspiration cytology of lymphoproliferative lesions of salivary glands. *Cytopathology.* 2014;25:231-240.
- (16) Stacchini A, Pacchioni D, Demurtas A, Aliberti S, Cassenti A, Isolato G, Gazzera C, Veltri A, Sapino A, Papotti M, Freddi M, Palestini N, Sisto G and Novero D. Utility of flow cytometry as ancillary study to improve the cytologic diagnosis of thyroid lymphomas. *Cytometry Part B, Clinical cytometry.* 2015;88:320-9.
- (17) Zhang S, Yu X, Zheng Y, Yang Y, Xie J and Zhou X. Value of fine needle aspiration cell blocks in the diagnosis and classification of lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7:7717-7725.
- (18) Caraway NP. Evolving role of FNA biopsy in diagnosing lymphoma: past, present, and future. *Cancer cytopathology.* 2015;123:389-93.
- (19) Swadley MJ, Deliu M, Mosunjac MB, Gunthel CJ, Nguyen ML and Hanley KZ. Primary and secondary hepatic lymphomas diagnosed by image-guided fine-needle aspiration: a retrospective study of clinical and cytomorphologic findings. *Am J Clin Pathol.* 2014;141:119-127.
- (20) Gaudio F, Pedote P, Ferrante A, Perrone T, Ingravallo G, Ianora AA, Angelelli G and Specchia G. CT-guided needle biopsy performed with modified coaxial technique in patients with refractory or recurrent lymphomas. *Ann Hematol.* 2014;93:1559-1564.
- (21) Ramsay AD. 30 years of lymph node pathology: biomarkers and other advances. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology: AIMM.* 2013;21:103-9.
- (22) Ryu YJ, Cha W, Jeong WJ, Choi SI and Ahn SH. Diagnostic role of core needle biopsy in cervical lymphadenopathy. *Head & neck.* 2015;37:229-33.
- (23) Chen YH and Gong Y. Cytopathology in the diagnosis of lymphoma. *Cancer treatment and research.* 2014;160:211-40.
- (24) He Y, Ji X, Xie Y, He B, Xu X, Chen X and Zhang Q. Clinical application of ultrasound-guided core needle biopsy with multiple punches in the diagnosis of lymphoma. *World J Surg Oncol.* 2015;13:126.
- (25) Shimizu I, Okazaki Y, Takeda W, Kirihara T, Sato K, Fujikawa Y, Ueki T, Hiroshima Y, Sumi M, Ueno M, Ichikawa N and Kobayashi H. Use of percutaneous image-guided coaxial core-needle biopsy for diagnosis of intraabdominal lymphoma. *Cancer Med.* 2014;3:1336-1341.
- (26) Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, Sallomi J, Lowe J, Ramesar K, Grace R and Howlett DC. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:852-858.

- (27) Amador-Ortiz C, Chen L, Hassan A, Frater JL, Burack R, Nguyen TT and Kreisel F. Combined core needle biopsy and fine-needle aspiration with ancillary studies correlate highly with traditional techniques in the diagnosis of nodal-based lymphoma. *American journal of clinical pathology*. 2011;135:516-24.
- (28) Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C and Burack WR. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2015;139:245-51.
- (29) Puñal-Riobóo E, Varela-Lema L, Castillo Muñoz MA, Atienza Merino G, Ubago Pérez R. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. 2016.
- (30) Casal Acción R, López García ML. Grupo de Trabajo de documentalistas y responsables de difusión de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de España. Diseminación de los productos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Nuevas líneas de trabajo. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, Avalia-t. Avalia-t Núm 2010/04. 2010.
- (31) d'Amore F, Gaulard P, Trumper L, Corradini P, Kim WS, Specht L, Bjerregaard Pedersen M, Ladetto M and Committee EG. Peripheral T-cell lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5: v108-15.
- (32) Eichenauer DA, Engert A, Andre M, Federico M, Illidge T, Hutchings M and Ladetto M. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25 Suppl 3: iii70-5.
- (33) McKay P, Fielding P, Gallop-Evans E, Hall GW, Lambert J, Leach M, Marafioti T, McNamara C and British Committee for Standards in H. Guidelines for the investigation and management of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *British journal of haematology*. 2016;172:32-43.
- (34) National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas. Guidelines Version 3.2016 Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nhl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nhl.pdf) Acceso: 7 de noviembre de 2016.
- (35) Provencio Pulla M, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Guma IPJ, Quero Blanco C, Gomez Codina J, Llanos Munoz M, Martinez Banaclocha N, Rodriguez Abreu D and Rueda Dominguez A. SEOM clinical guidelines for the treatment of follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17:1014-9.
- (36) Rueda Dominguez A, Alfaro Lizaso J, de la Cruz Merino L, Guma IPJ, Quero Blanco C, Gomez Codina J, Llanos Munoz M, Martinez Banaclocha N, Rodriguez Abreu D and Provencio Pulla M. SEOM clinical guidelines for the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Clinical & translational oncology: official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2015;17:1005-13.

- (37) Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, Jack A, Meignan M, Lopez-Guillermo A, Walewski J, Andre M, Johnson PW, Pfreundschuh M, Ladetto M and Committee EG. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2015;26 Suppl 5: v116-25.
- (38) Frederiksen JK, Sharma M, Casulo C and Burack WR. Systematic review of the effectiveness of fine-needle aspiration and/or core needle biopsy for subclassifying lymphoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:245-251.
- (39) Reddy DL, Venter WD and Pather S. Patterns of Lymph Node Pathology; Fine Needle Aspiration Biopsy as an Evaluation Tool for Lymphadenopathy: A Retrospective Descriptive Study Conducted at the Largest Hospital in Africa. *PLoS One*. 2015;10: e0130148.
- (40) Vasilj A and Katovic SK. Fine-needle aspiration cytology of head and neck lymph nodes in a ten-year period - single center experience. *Acta Clin Croat*. 2015;54:315-318.
- (41) Paul T, Gautam U, Rajwanshi A, Das A, Trehan A, Malhotra P and Srinivasan R. Flow cytometric immunophenotyping and cell block immunocytochemistry in the diagnosis of primary Non-Hodgkin's Lymphoma by fine-needle aspiration: Experience from a tertiary care center. *Journal of cytology*. 2014;31:123-30.
- (42) Teshima C. EUS-guided Fine Needle Biopsy With a New Core Histology Needle Versus Conventional Fine Needle Aspiration. *clinicaltrials.gov*. 2013.
- (43) Wang J, Wu X, Yin P, Guo Q, Hou W, Li Y, Wang Y and Cheng B. Comparing endoscopic ultrasound (EUS)-guided fine needle aspiration (FNA) versus fine needle biopsy (FNB) in the diagnosis of solid lesions: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17:198.
- (44) Swerdlow SH, Campo E and Harris NL. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. *Lyon, France: IARC*. 2008.
- (45) Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, Henry DA and Boers M. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *Journal of clinical epidemiology*. 2009;62:1013-20.
- (46) Ladetto M, Buske C, Hutchings M, Dreyling M, Gaidano G, Le Gouill S, Luminari S, Pott C, Zamo A, Zucca E and the ELCCPM. ESMO consensus conference on malignant lymphoma: general perspectives and recommendations for prognostic tools in mature B-cell lymphomas and chronic lymphocytic leukaemia. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27:2149-2160.
- (47) Dreyling M, Ghielmini M, Rule S, Salles G, Vitolo U, Ladetto M and Committee EG. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27: v83-v90.
- (48) Naz S, Hashmi AA, Khurshid A, Faridi N, Edhi MM, Kamal A and Khan M. Diagnostic role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the evaluation of salivary gland swelling: an institutional experience. *BMC Res Notes*. 2015;8:101.
- (49) Mandal R, Mondal K, Datta S, Chakrabarti I, Giri A and Goswami BK. A clinicopathological study of peripheral lymph nodes in HIV-infected patients with special reference

- to CD4+ T-cell counts: Experience from a tertiary care institution in Darjeeling (India). *Diagn Cytopathol.* 2015;43:971-977.
- (50) Dowerah E, Kouli R and Karmakar T. A study of FNA findings of malignancy in lymph nodes with special emphasis on metastatic malignancy. *International Journal of Basic Medical Science* 2014;5:68-71.
- (51) Zhou J, Li F, Meng L, Hao F, Liu X, Zhao C, Zhang K and Dong A. Fine needle aspiration cytology for lymph nodes: a three-year study. *Br J Biomed Sci.* 2016;73:28-31.
- (52) de la Fuente SG and Arnoletti JP. Beyond cytology: why and when does the oncologist require core tissue? *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America.* 2014;24:9-17.
- (53) Ozkan EA, Goret CC, Ozdemir ZT, Yanik S, Goret NE, Dogan M, Cihan FG and Akkoca AN. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8:15234-15239.
- (54) Groneck L, Quaas A, Hallek M, Zander T and Weihrauch MR. Ultrasound-guided core needle biopsies for workup of lymphadenopathy and lymphoma. *European journal of haematology.* 2016;97:379-86.
- (55) Pruneri G, Gigli F, Rafaniello RP, Gardellini A, Raimondi S, De FE, Preda L, Viale G, Martinelli G and Laszlo D. Core needle biopsy as a front line diagnostic approach for lymphoma patients. *Hematol Oncol.* 2015;33:247-249.
- (56) Chen YH and Gong Y. Cytopathology in the diagnosis of lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2014;160:211-240.
- (57) Beljan PR, Pavlovic A, Lozic B, Sundov D, Piljic BM and Soljic V. Soft Tissue B-Cell Lymphoma, Unclassifiable, with Features Intermediate between Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Burkitt's Lymphoma Diagnosed by Fine Needle Aspiration Cytology. *Acta Cytol.* 2015;59:355-357.
- (58) Caraway NP. Evolving role of FNA biopsy in diagnosing lymphoma: past, present, and future. *Cancer Cytopathol.* 2015;123:389-393.
- (59) Oh EJ, Hong SW, Jeong HJ and Yoon SO. The diagnostic approach to fine-needle aspiration of malignant lymphoma: using cytomorphology and immunocytochemistry with cell transfer method. *Diagn Cytopathol.* 2014;42:671-679.

# ANEXOS

## Anexo I. Estrategias de búsqueda

1. La estrategia de búsqueda empleada para recuperar información en PubMed fue la siguiente:

Search	Query	Items found
#9	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin" OR "Hodgkin Disease" OR "Hodgkin lymphoma" OR "Non-Hodgkin lymphoma" OR "classification of lymphoma" OR "diagnosis and classification of lymphoma" OR "malignant lymphoma"))) OR ("Hodgkin Disease"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) AND (((("excisional biopsy" OR "excisional lymph node biopsy"))) OR (("imaging-guided needle core biopsy" OR "image-guided core-needle biopsy" OR "CT-guided core-needle biopsy" OR "CNB" OR "ultrasound-guided core needle biopsy" OR "needle biopsy"))) OR (("ultrasound-guided fine needle aspiration" OR "endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA)" OR "fine needle aspiration" OR "fine-needle aspiration" OR aspiration/biopsies OR "fine needle aspiration cytology" OR "FNA" OR "FNAC" OR "PAAF" OR "fine needle aspiration biopsy" OR "fine needle cytology")))) Filters: Humans	2295
#8	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin" OR "Hodgkin Disease" OR "Hodgkin lymphoma" OR "Non-Hodgkin lymphoma" OR "classification of lymphoma" OR "diagnosis and classification of lymphoma" OR "malignant lymphoma"))) OR ("Hodgkin Disease"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])) AND (((("excisional biopsy" OR "excisional lymph node biopsy"))) OR (("imaging-guided needle core biopsy" OR "image-guided core-needle biopsy" OR "CT-guided core-needle biopsy" OR "CNB" OR "ultrasound-guided core needle biopsy" OR "needle biopsy"))) OR (("ultrasound-guided fine needle aspiration" OR "endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA)" OR "fine needle aspiration" OR "fine-needle aspiration" OR aspiration/biopsies OR "fine needle aspiration cytology" OR "FNA" OR "FNAC" OR "PAAF" OR "fine needle aspiration biopsy" OR "fine needle cytology"))))	2424

Search	Query	Items found
#7	Search (((("excisional biopsy" OR "excisional lymph node biopsy"))) OR ((("imaging-guided needle core biopsy" OR "image-guided core-needle biopsy" OR "CT-guided core-needle biopsy" OR "CNB" OR "ultrasound-guided core needle biopsy" OR "needle biopsy"))) OR ((("ultrasound-guided fine needle aspiration" OR "endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA)" OR "fine needle aspiration" OR "fine-needle aspiration" OR aspiration/biopsies OR "fine needle aspiration cytology" OR "FNA" OR "FNAC" OR "PAAF" OR "fine needle aspiration biopsy" OR "fine needle cytology"))	73005
#6	Search (((("Lymphoma, Non-Hodgkin" OR "Hodgkin Disease" OR "Hodgkin lymphoma" OR "Non-Hodgkin lymphoma" OR "classification of lymphoma" OR "diagnosis and classification of lymphoma" OR "malignant lymphoma"))) OR ("Hodgkin Disease"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh])	131196
#5	Search ("ultrasound-guided fine needle aspiration" OR "endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA)" OR "fine needle aspiration" OR "fine-needle aspiration" OR aspiration/biopsies OR "fine needle aspiration cytology" OR "FNA" OR "FNAC" OR "PAAF" OR "fine needle aspiration biopsy" OR "fine needle cytology")	26210
#4	Search ("imaging-guided needle core biopsy" OR "image-guided core-needle biopsy" OR "CT-guided core-needle biopsy" OR "CNB" OR "ultrasound-guided core needle biopsy" OR "needle biopsy")	53685
#3	Search ("excisional biopsy" OR "excisional lymph node biopsy")	3353
#2	Search "Hodgkin Disease"[Mesh] OR "Lymphoma, Non-Hodgkin"[Mesh]	115892
#1	Search ("Lymphoma, Non-Hodgkin" OR "Hodgkin Disease" OR "Hodgkin lymphoma" OR "Non-Hodgkin lymphoma" OR "classification of lymphoma" OR "diagnosis and classification of lymphoma" OR "malignant lymphoma")	82497

## 2. CRD

Utilizando el descriptor MeSH "Biopsy, Fine-Needle" AND (lymphoma): 0 resultados.

Utilizando el descriptor MeSH "Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration" AND (lymphoma): 0 resultados.

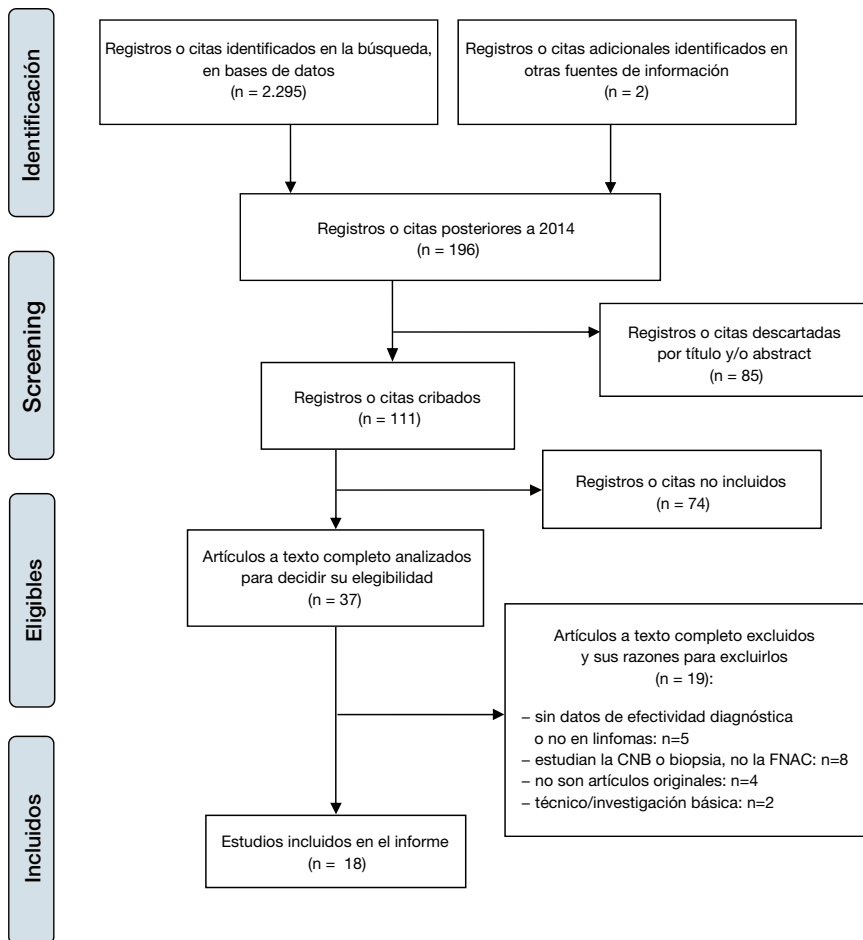
## 3. Cochrane Plus

((LYMPH NODE EXCISION) OR (FINE NEEDLE ASPIRATION)) AND (LYMPHOMA):

21 resultados. Ninguno cumplía los criterios de inclusión.

## Anexo II. Diagrama de flujo de la selección de estudios

Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión sistemática.



## Anexo III. Estudios excluidos. Motivos de exclusión

**Tabla 2. Artículos excluidos y motivos de exclusión**

Motivo de exclusión de los estudios	Estudios excluidos: primer autor.
No utilizan o centran el uso de FNAC para diagnóstico de linfomas.	Wang y cols <sup>43</sup> , Naz y cols <sup>48</sup> , Mandal y cols <sup>49</sup> , Dowerah y cols <sup>50</sup> , Zhou y cols <sup>51</sup> .
Se refieren a la CNB o a biopsia pero no a la FNAC.	De la Fuente y cols <sup>52</sup> , Özkan y cols <sup>53</sup> , He y cols <sup>24</sup> , Groneck y cols <sup>54</sup> , Pruneri y cols <sup>55</sup> , Skelton y cols <sup>26</sup> , Shimizu y cols <sup>25</sup> , Gaudio y cols <sup>20</sup> .
Tipo de estudio o de publicación que no se ajusta a los criterios de inclusión: estudios originales, revisiones narrativas, cartas al editor, comentarios, editoriales.	Chen y Gong <sup>56</sup> , Perak y cols <sup>57</sup> , Beljan y cols <sup>57</sup> , Caraway <sup>58</sup> .
Se refieren sólo a aspectos técnicos o a la patología pero no a la efectividad diagnóstica de la prueba.	Oh y cols <sup>59</sup> , Ladetto y cols <sup>46</sup> .