

Efectividad, eficacia, eficiencia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas

Effectiveness, efficacy, efficiency
and safety of cytology with on-site
assessment in ultrasound-guided fine
needle aspiration and core needle
biopsy. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías e Innovaciones de Sanidad, Ciencia e Salud

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Efectividad, eficacia, eficiencia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas

Effectiveness, efficacy, efficiency
and safety of cytology with on-site
assessment in ultrasound-guided
fine needle aspiration and core
needle biopsy. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Aguilera Cobos, Lorena

Efectividad, eficacia, eficiencia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas. Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro – Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022.

60 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 2077-2022

1. Neoplasias de la mama 2. Neoplasias pulmonares 3. Citodiagnóstico 4. Biopsia por Aspiración con Aguja Fina Guiada por Ultrasonido Endoscópico I. Baños Álvarez, Elena II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Lorena Aguilera-Cobos, Elena Baños-Álvarez, María Piedad Rosario-Lozano, Juan Antonio Blasco-Amaro.

Este documento ha sido realizado por la AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de la financiación de la Ministerio de Sanidad 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 SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 06 de mayo de 2021.

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla. España - Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: 133-22-161-9

Depósito Legal: SE 2077-2022

DOI: <http://doi.org/10.52766/BEUL1278>



Cita sugerida: Aguilera-Cobos L, Baños Álvarez E, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Efectividad, eficacia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.

Efectividad, eficacia, eficiencia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas

Effectiveness, efficacy, efficiency
and safety of cytology with on-site
assessment in ultrasound-guided
fine needle aspiration and core
needle biopsy. *Executive summary*

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Autoría

- Planificación y diseño de la investigación: Juan Antonio Blasco Amaro, Lorena Aguilera Cobos y Elena Baños Álvarez
- Documentación: María Piedad Rosario Lozano y Lorena Aguilera Cobos
- Obtención de los datos: Lorena Aguilera Cobos y Elena Baños Álvarez
- Análisis y presentación de los resultados: Lorena Aguilera Cobos y Elena Baños Álvarez
- Elaboración del manuscrito: Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez y Juan Antonio Blasco Amaro
- Revisión final del documento: Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por María Begoña Vieites Pérez-Quintela y José María Maesa Márquez. AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.

Índice

Índice de tablas y figuras	13
Listado de abreviaturas	15
Resumen estructurado	17
Executive summary	19
Justificación	21
Introducción	23
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	23
Descripción de la tecnología.....	27
Objetivo	31
Metodología	33
Tipo de estudio	33
Búsqueda	33
Criterios de selección de los artículos recuperados	33
Extracción de los datos.....	34
Evaluación de la calidad metodológica.....	34
Resultados	35
Resultado de la búsqueda	35
Descripción general de los estudios	35
Descripción de la calidad de los estudios.....	39
Principales resultados seguridad	40
Principales resultados de eficacia.....	41
Aspectos económicos.....	43
Discusión.....	45
Limitaciones del informe	47
Lagunas del conocimiento	47
Conclusiones.....	49
Referencias.....	51
Anexos.....	53
Anexo1. Estrategia de búsqueda	53
Anexo 2. Diagrama de flujo	57
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo	58

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Descripción del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama.....	37
Tabla 2. Descripción del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón.....	38
Tabla 3. Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta AMSTAR-2.....	39
Tabla 4. Resultados de seguridad del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón	41
Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama	42
Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón	42
Tabla 7. Estudios excluidos a texto completo.....	58
Figura 1. Diagrama de flujo	57

Listado de abreviaturas

AETSA: Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

IC: Intervalo de Confianza.

ROSE: *Rapid On-Site Evaluation*.

PAAF: Punción Aspirativa con Aguja Fina.

BAG: Biopsia con Aguja Gruesa.

CPAF: Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación.

NSCLC: *Non-Small Cell Lung Cancer*.

SCLC: *Small Cell Lung Cancer*.

ER: *Estrogen Receptor*.

PR: *Progesterone Receptor*.

HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*.

QUALY: *Quality-Adjusted Life Year*.

ICER: *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*.

RD: *Risk Difference*.

MD: *Mean Difference*.

MA: Metaanálisis.

Resumen estructurado

Título: Efectividad, eficacia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas.

Autores: Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introducción: La evaluación de la citología in situ (ROSE, del inglés *rapid on-site evaluation*) se plantea como una posible mejora de la técnica diagnóstica de lesiones oncológicas tras la obtención de la muestra por punción aspirativa con aguja fina o biopsia con aguja gruesa. Esta técnica podría mejorar el método de valoración de la idoneidad de la muestra, e incluso permitir un rápido diagnóstico preliminar.

Objetivo: Evaluar la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad de la citología con evaluación in situ en punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiadas con respecto al protocolo de evaluación habitual.

Método: Revisión sistemática de la literatura, incluyendo informes de evaluación de tecnologías, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Para su elaboración se consultaron las siguientes bases de datos referenciales hasta septiembre de 2021 (con lenguaje libre y controlado): Medline (Ovid), Embase (*Excerpta Medica DataBase*), Cochrane Library (*Cochrane Review Database*), INAHTA (*International HTA Database*), WOS (*SCI Science Citation Index*) y PubMed (*Ahead of print/First on line*). También se exploraron EvidenceSearch y TripDataBase, así como las principales webs de agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS). La selección de los estudios y el análisis de su calidad se realizaron por dos investigadores independientes. La síntesis de los resultados se llevó a cabo de forma cualitativa. La calidad de los estudios fue evaluada mediante las herramientas AMSTAR-2 para revisiones sistemáticas.

Resultados: Se incluyeron 2 revisiones sistemáticas con metaanálisis. Se identificaron algunas debilidades en el análisis de la calidad de los trabajos seleccionados y la calidad general fue moderada-baja.

Se evaluó la eficacia de la técnica ROSE para la indicación de sospecha de cáncer de mama, gracias a una de las revisiones sistemáticas incluidas. La diferencia en la eficacia entre las intervenciones en las que se usó esta técnica y en las que no se usó, no resultó estadísticamente significativa. Los autores de la revisión destacan que esta diferencia no significativa puede deberse a que la tasa de adecuación de las muestras sin la utilización de ROSE ya es alta por lo que el margen de posible mejora con esta técnica es limitado.

Se evaluó la eficacia, la seguridad y la eficiencia de la técnica ROSE para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón, gracias a una de las revisiones sistemáticas incluidas. En cuanto a la seguridad de la técnica en esta indicación, no se observaron diferencias significativas en el ratio de complicaciones en pacientes en los que se usó la técnica ROSE frente a pacientes en los que no se usó. En cuanto a la eficacia, todas las variables resultado mostraron valores de mayor eficacia cuando se aplicó la técnica ROSE, aunque cabe destacar la variabilidad de dichos valores entre los diferentes estudios incluidos en la revisión.

Conclusiones: La técnica ROSE puede suponer una mejora en la adecuación de las muestras oncológicas y proveer un prediagnóstico de utilidad clínica para el posible tratamiento del paciente. Esta mejora es especialmente significativa en las muestras de sospecha de cáncer de pulmón, a diferencia de las pacientes con sospecha de cáncer de mama en las cuales la eficacia de la técnica no muestra diferencias significativas. Se necesitan más estudios prospectivos, controlados y aleatorizados para ambas indicaciones. Se recomienda que estos estudios homogenicen los parámetros de la técnica ROSE para evitar posibles fuentes de heterogeneidad. Además, se aconseja que estos estudios incluyan aspectos económicos que permitan la evaluación de la eficiencia.

Executive summary

Title: Effectiveness, efficacy, efficiency and safety of on-site evaluation cytology in ultrasound-guided fine needle aspiration and core needle biopsy.

Authors: Lorena Aguilera Cobos, Elena Baños Álvarez, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro.

Introduction: Rapid on-site evaluation (ROSE) is proposed as a possible improvement of the diagnostic technique for oncological lesions after specimen collection by fine needle aspiration or core needle biopsy. This technique could improve the method of assessing the suitability of the sample, and even allow a rapid preliminary diagnosis.

Objective: To evaluate the efficacy, effectiveness, efficiency and safety of on-site assessment cytology in ultrasound-guided fine needle aspiration and core needle biopsy with respect to the standard assessment protocol.

Methods: Systematic literature review, including technology assessment reports, systematic reviews and meta-analyses. The following reference databases were consulted until September 2021 (with free and controlled language): Medline (Ovid), Embase (Excerpta Medica DataBase), Cochrane Library (Cochrane Review Database), INAHTA (International HTA Database), WOS (SCI Science Citation Index) y PubMed (Ahead of print/ First on line). EvidenceSearch, TripDataBase, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) and Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS) were also explored. Study selection and quality analysis were performed by two independent researchers. Synthesis of the results was carried out qualitatively. Study quality was assessed using the AMSTAR-2 tools for systematic reviews.

Results: Two systematic reviews with meta-analyses were included. Some weaknesses were identified in the quality analysis of the selected papers and the overall quality was moderate-low.

The efficacy of the ROSE technique for the indication of suspected breast cancer was evaluated using one of the included systematic reviews. The difference in efficacy between interventions in which ROSE was used and those in which it was not was not statistically significant. The authors of the review highlight that this non-significant difference may be due to the fact that the sample adequacy rate without the use of ROSE is already high and the scope for possible improvement with this technique is limited.

The safety and efficacy of the ROSE technique for the indication of suspected lung cancer was assessed by one of the included systematic reviews. Regarding the safety of the technique in this indication, no significant differences in the complication rate were observed in patients in whom the ROSE technique was used versus patients in whom it was not used. In terms of efficacy, all the outcome variables showed higher efficacy values when the ROSE technique was applied, although the variability of these values between the different studies included should be noted.

Conclusions: The ROSE technique can improve the adequacy of oncological samples and provide a clinically useful pre-diagnosis for the possible treatment of the patient. This improvement is especially significant in lung cancer suspicion samples, but not in breast cancer samples. Further prospective, randomised and controlled studies are needed for both indications. It is recommended that these studies homogenise the parameters of the ROSE technique to avoid potential sources of heterogeneity. In addition, it is advised that these studies include economic aspects to allow assessment of efficiency.

Justificación

Este informe ha sido realizado por AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, bajo petición del Ministerio de Sanidad para evaluar la seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia de la citología con evaluación inmediata in situ tras una punción aspiración con aguja fina o una biopsia con aguja gruesa ecodirigidas en pacientes con sospecha de cáncer de mama o pulmón.

A pesar de los avances técnicos en los métodos de imagen, sigue existiendo una limitación en la diferenciación de patologías benigna y maligna usando sólo este criterio. El desarrollo de técnicas mínimamente invasivas para la adquisición de tejido permite el diagnóstico etiológico temprano y más precoz de las lesiones¹. Entre estas técnicas se encuentran la punción aspiración con aguja fina (PAAF) y la biopsia con aguja gruesa (BAG).

La PAAF es un método diagnóstico basado en la obtención de material citológico procedente de un nódulo o tumoración, con el fin de estudiarlo microscópicamente. Esta técnica también permite obtener material para realizar estudios complementarios (cultivos, citometría de flujo, etc.) que aumentan su precisión diagnóstica². La PAAF puede realizarse directamente sobre nódulos superficiales guiada por métodos de imagen (ecografía, tomografía computarizada, resonancia magnética) y con la colaboración del radiólogo en el caso de masas de localización profunda.

En cuanto a la BAG, se realiza con aguja gruesa, permitiendo obtener una o varias muestras de tejido, según necesidad. Es un procedimiento rápido que requiere de anestesia local y de un equipo de obtención de imágenes, como un ecógrafo, para asegurar la posición de la aguja previa al disparo. Esta técnica es un poco más compleja que la PAAF pero su rendimiento diagnóstico es superior³.

Entre los posibles eventos adversos de ambas técnicas se encuentran el dolor, la presentación de hematomas, la infección y la lesión de tejidos adyacentes³. A esto hay que sumar una serie de limitaciones que se pueden presentar, tales como la obtención de muestra insuficiente para el análisis citopatológico que requeriría la repetición de la prueba, o bien la presentación de falsos negativos. Ambas limitaciones son especialmente importantes en el caso de pacientes con sospecha de lesión cancerosa, donde podría suponer un retraso en el diagnóstico y, por tanto, un retraso en el tratamiento de la patología⁴. Para tratar de minimizar al máximo estas limitaciones, algunos expertos recomiendan la realización de estos procedimientos en un contexto

multidisciplinar en el que resulta esencial la presencia de un patólogo que pueda controlar in situ la calidad y fiabilidad de la muestra, evitando la necesidad de duplicidad de pruebas, mejorando los tiempos diagnósticos y por tanto, el pronóstico del paciente^{2,4}.

Es precisamente esta posibilidad de mejora de la técnica diagnóstica de lesiones oncológicas la que justifica la necesidad de evaluación de la “citología in situ” como método de valoración de la idoneidad de la muestra, especialmente en lesiones sospechosas de cáncer de mama y de pulmón.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del Sistema Nacional de Salud.

Introducción

Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

El cáncer es una enfermedad genética, es decir, está causada por cambios en los genes que controlan la forma como funcionan las células, especialmente cómo crecen y se dividen. Estos cambios genéticos que contribuyen al cáncer tienden a afectar a tres tipos principales de genes: proto-oncogenes, genes supresores de tumores y genes reparadores del ADN.

La denominación de cáncer se usa para englobar a un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la división sin control de células y su diseminación a los tejidos del alrededor. Durante el proceso oncológico se desregula el proceso de envejecimiento, muerte, división y reemplazo celular, produciendo un aumento de células que pueden generar tumores. Los tumores pueden ser:

- **Tumores malignos:** tienen capacidad de extenderse a tejidos cercanos o los pueden invadir. Además, algunas de sus células pueden desprenderse y moverse a lugares distantes del cuerpo por medio del sistema circulatorio o linfático, y formar nuevos tumores lejos del tumor original (metástasis).
- **Tumores benignos:** no se extienden a los tejidos cercanos, y generalmente al ser extirpados no vuelven a crecer.

Cualquier cambio en los tejidos del cuerpo no tiene por qué ser canceroso, si bien algunos cambios que en un principio no son cancerosos pueden llegar a serlo si no reciben una correcta vigilancia y tratamiento.

Hay más de 100 tipos de cáncer, generalmente reciben el nombre de los órganos o tejidos donde se generan. También pueden describirse según el tipo de células que los forman. Este informe se centra en dos tipos de cáncer: cáncer de pulmón y cáncer de mama.

En el cáncer de pulmón se diferencian principalmente 2 tipos, que se dividen según el tipo de células que se ven afectadas:

- **Cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC):** Entre el 80% y el 85% de los cánceres de pulmón son NSCLC. Los subtipos principales de cáncer de pulmón no microcíticos son adenocarcinoma, carcinoma

de células escamosas y carcinoma de células grandes. Estos subtipos, que pueden originarse de diferentes tipos de células de pulmón, se agrupan como “cáncer de pulmón no microcítico” porque el método de tratamiento y el pronóstico son a menudo similares.

- **Cáncer de pulmón microcítico (SCLC):** Entre el 10% y el 15% de todos los cánceres de pulmón son cáncer de pulmón microcítico (células pequeñas), y a veces se les llama cáncer de células en avena u *oat cell*. Este tipo de cáncer de pulmón suele crecer y propagarse más rápido que el cáncer de pulmón no microcítico.

En el cáncer de mama la mayoría de los tumores se originan a partir de las células que componen el sistema ducto-lobulillar, unidad funcional del componente glandular del tejido mamario, que puede dar lugar a un grupo muy heterogéneo de tumores; estas neoplasias de origen epitelial se denominan carcinomas. Otros tipos de tumores menos frecuentes se desarrollan a partir de células no epiteliales, como células musculares, tejido adiposo o tejido conectivo, denominándose sarcomas. Existen dos grandes grupos de carcinomas de la mama, infiltrantes/invasivos o “in situ”; ambos se diferencian por la infiltración o no del estroma mamario, característica que marca su potencial expansivo y metastásico y por lo tanto implica un pronóstico diferente. Dentro de los carcinomas infiltrantes, la gran mayoría (70-80%) corresponde al subtipo ductal infiltrante. El carcinoma lobulillar, el segundo más habitual, representa entre el 5% y el 7% de los casos.

Además de la clasificación por tipo celular, otra clasificación ampliamente utilizada en el cáncer de mama, porque implica diferentes tratamientos, es por categorización genética según el tipo de receptores que expresan las células tumorales:

- **Grupo 1 (luminal A):** Este grupo incluye tumores que expresan el receptor de estrógeno (ER) y el receptor de progesterona (PR), pero no expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2, del inglés *human epidermal growth factor receptor 2*). Estos tumores se caracterizan por tener un bajo índice de proliferación celular. Los pacientes con cáncer de mama luminal A tienen probabilidad de beneficiarse de tratamientos hormonales y también de la quimioterapia.
- **Grupo 2 (luminal B):** Este tipo incluye tumores que expresan ER, y una expresión variable de PR y HER2. Al contrario que el grupo de tumores luminales A, los luminales B muestran una elevada proliferación celular. Los pacientes con cáncer de mama luminal B tienen probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia, y también

del tratamiento hormonal y del tratamiento dirigido al HER2 (en aquellos casos que expresen HER2).

- **Grupo 3 (HER2 positivo):** Este tipo incluye los tumores que expresan HER2, pero no expresan ER ni PR. Los pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tienen probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia y el tratamiento dirigido al HER2.
- **Grupo 4 (tipo basal):** Este tipo, que también se denomina cáncer de mama triple negativo, incluye tumores que no expresan los receptores ER ni PR ni HER2. Los pacientes con cáncer de mama de tipo basal tienen probabilidad de beneficiarse de la quimioterapia.

Carga de la enfermedad

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad del mundo. La *International Agency for Research on Cancer* ha estimado que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos en el mundo. Las estimaciones a nivel mundial indican también que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas a 30,2 millones de casos nuevos al año en 2040⁵. A nivel mundial los tumores más frecuentemente diagnosticados fueron mama (11,7% de los casos) y pulmón (11,4% de los casos), seguidos por colon y recto, próstata, estómago e hígado⁵.

En España, el cáncer es también una de las principales causas de morbi-mortalidad. El número de cánceres diagnosticados en España en el año 2021 se estima que alcanzará los 276.239 casos, según los cálculos de REDECAN, un número muy similar al del año 2020⁵. Los cánceres más frecuentemente diagnosticados en España en 2021 serán los de colon y recto (43.581 nuevos casos), próstata (35.764), mama (33.375), pulmón (29.549) y vejiga urinaria (20.613)⁵.

Tecnología alternativa en uso

La investigación en la detección temprana y la adecuación del tratamiento en patologías oncológicas se encuentra en gran desarrollo dada la gran importancia que tienen para conseguir la recuperación de los pacientes.

En el cáncer de pulmón las primeras pruebas ante sospecha de la patología son la valoración de los antecedentes médicos, la exploración física del paciente y los estudios por imágenes. Dentro de los estudios por imagen destaca el uso de la radiografía de tórax, la tomografía computerizada, la resonancia magnética, la ecografía endobronquial o endoscópica esofágica, la tomografía por emisión de positrones y la gammagrafía ósea. Las pruebas de imagen permiten encontrar áreas sospechosas de ser cancerosas y la posible propagación del cáncer, pero el diagnóstico definitivo se hace al

observar las células de pulmón en el laboratorio. Para la obtención de estas células existen varias técnicas⁶:

- **Citología del esputo:** muestra de esputo (mucosidad que al toser sale de los pulmones) se examina en un laboratorio para determinar si tiene células cancerosas. Esta prueba es más probable que ayude a encontrar cánceres que se originan en las vías respiratorias principales del pulmón, como los cánceres de pulmón de células escamosas. Aunque presenta una alta especificidad, su sensibilidad es baja, de ahí que no sea una prueba idónea para el cribado de cáncer de pulmón. Si el médico sospecha cáncer de pulmón, se realizarán más pruebas, incluso si no se encuentran células cancerosas en el esputo.
- **Toracocentesis:** si se ha acumulado líquido alrededor de los pulmones (un **derrame pleural**), los médicos pueden extraer líquido para su estudio citológico en el laboratorio con el fin de identificar células neoplásicas y determinar si dicho derrame se debe a la propagación del cáncer al revestimiento de los pulmones (pleura).
- **Biopsia con aguja:** son las técnicas más ampliamente utilizadas, y que permiten una mejor obtención de células para su análisis. Se usa una aguja hueca para obtener una muestra pequeña de un área sospechosa (masa). La principal ventaja de las biopsias con aguja consiste en que no requieren de una intervención quirúrgica. Sin embargo, en ocasiones la muestra obtenida puede no ser suficiente para el diagnóstico y/o para la evaluación de biomarcadores necesarios para el tratamiento del cáncer de pulmón.
 - **Punción aspirativa con aguja fina (PAAF):** la **aspiración puede ser transtraqueal o transbronquial con aguja fina;** se realiza pasando la aguja a través de la pared de la tráquea o de los bronquios (las vías respiratorias grandes que conducen a los pulmones) durante una broncoscopia o ecografía endobronquial. Obteniéndose una muestra citológica para su estudio.
 - **Biopsia con aguja gruesa (BAG):** se usa una aguja de mayor grosor para extraer uno o más pequeños cilindros de tejido. Las muestras obtenidas mediante BAG incluyen una mayor cantidad de tejido, y a menudo son preferidas porque son más representativas de la lesión que las obtenidas mediante PAAF.
 - **Biopsia transtorácica con aguja:** utilizada cuando el tumor se encuentra en la parte exterior de los pulmones. La aguja se introduce a través de la piel. La aguja se dirige hacia el área sospechosa con monitorización de los pulmones mediante fluoroscopia o tomografía computarizada.

En el cáncer de mama, al igual que en el cáncer de pulmón, las primeras pruebas ante sospecha de la patología son la valoración de los antecedentes médicos, la exploración física del paciente y los estudios por imágenes. Dentro de los estudios por imagen destacan las mamografías, la ecografía del seno y las imágenes por resonancia magnética de los senos. Cuando mediante una mamografía, estudio por imágenes o examen físico se revela un cambio en el seno que podría ser cáncer, es necesario realizar una biopsia. La única manera para poder determinar con certeza si es cáncer es mediante la biopsia. Existen distintos tipos de biopsia (<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno.html>):

- **Punción aspirativa con aguja fina (PAAF):** se utiliza una aguja hueca y muy fina para extraer (aspirar) mediante una jeringa una pequeña cantidad de tejido de la región sospechosa.
- **Biopsia por punción con aguja gruesa (BAG):** se utiliza una aguja más gruesa para tomar muestras del área sospechosa identificada mediante palpación o con técnicas de imagen, habitualmente una ecografía o una resonancia magnética. Las muestras obtenidas mediante BAG incluyen una mayor cantidad de tejido, y a menudo son preferidas porque son más representativas de la lesión que las obtenidas mediante PAAF.
- **Biopsia quirúrgica:** en pocas ocasiones, es necesario realizar una cirugía para extirpar toda o parte de una masa con el fin de examinarla.

En ambos tipos tumorales la muestra biopsiada es analizada en el laboratorio. Entre esas pruebas destacan los análisis citológicos, inmunohistoquímicos, moleculares, citogenéticos y microbiológicos. Para poder realizar estas pruebas es necesaria una cantidad y calidad suficiente de la muestra biopsiada. Clásicamente, los expertos anatomopatólogos en la evaluación de estas muestras no las evalúan hasta que las biopsias llegan al laboratorio, con el riesgo de que si se necesita otra muestra hay que reintervenir al paciente e impidiendo un diagnóstico preliminar más rápido.

Descripción de la tecnología

Las metodologías de obtención de muestras, PAAF y BAG, permiten la extracción de células para su análisis con una menor invasividad que las biopsias quirúrgicas. Ambas técnicas requieren de un control de imagen

mediante ecografía que permite guiar la aguja hacia el área sospechosa. La principal diferencia entre ambas técnicas reside en el tamaño de la aguja, siendo de un mayor calibre en la técnica BAG. Este mayor calibre de la BAG requiere la realización de una pequeña incisión con bisturí en la piel para introducir la aguja, no necesaria en la PAAF. La biopsia mediante BAG permite obtener una mayor cantidad de tejido para su análisis que el obtenido con PAAF, sin embargo, esta última es una técnica menos cruenta que permite la realización de múltiples tomas de diferentes localizaciones en un mismo acto⁷. Siendo por tanto, la técnica PAAF la que más podría beneficiarse de un estudio in-situ de la muestra.

Una vez extraída la muestra, la técnica ROSE permite mediante la colaboración de un equipo multidisciplinar valorar la calidad y cantidad de esta, y establecer un diagnóstico provisional en el caso de que su calidad sea óptima. Esta valoración se realiza in situ preferentemente por un anatomopatólogo gracias a tinciones rápidas de los frotis de tejido por diferentes técnicas (en frotis no fijados y secados al aire destacan las técnicas Diff-Quick o Giemsa, y en frotis húmedos fijados con alcohol destacan las técnicas Papanicolaou o hematoxilina-eosina) y su observación con microscopio óptico⁸. La elección de una tinción u otra depende de numerosos factores como la infraestructura del hospital, la asignación presupuestaria o la capacidad del personal de citología asignado. Cabe destacar que el método de tinción empleado durante la ROSE no influye en el diagnóstico final⁸.

Tras la valoración ROSE la muestra será sometida a más pruebas diagnósticas entre ellas, una nueva valoración anatomopatológica, pruebas moleculares y citogenéticas, inmunohistoquímicas, pruebas microbiológicas y citometría de flujo⁸. El anatomopatólogo presente en ROSE valorará si la cantidad y calidad de la muestra es suficiente para poder realizar estas pruebas diagnósticas. Los resultados obtenidos en estas pruebas pueden ratificar o no los resultados obtenidos en ROSE, y se clasificaran como: muestra insatisfactoria/inadecuada, benigno, presencia de células atípicas, sospecha de malignidad o maligno⁹.

La técnica ROSE permite la evaluación de la cantidad y calidad de la biopsia in situ, gracias a ello si es necesaria una nueva extracción de tejido se podría realizar en el mismo momento, reduciendo los costes que supondría una reintervención y las molestias al paciente. Además, tras la ROSE se pueden adecuar las siguientes pruebas que se realizarán sobre la biopsia y establecer un diagnóstico preliminar¹⁰. Por ejemplo, en el caso de detectar en el paciente un proceso linfoproliferativo sería conveniente incluir un análisis de la muestra por citometría de flujo¹¹.

La prestación del servicio ROSE no está exenta de posibles dificultades como la dotación de personal con la formación anatomopatológica necesaria, la dotación de recursos e infraestructura que puede suponer en algunos

entornos sanitarios, y el aumento de tiempo de intervención frente a una biopsia sin ROSE¹⁰.

Difusión de la tecnología

A la fecha de realización del presente informe no se ha podido detectar el grado de implantación de la tecnología en los sistemas sanitarios públicos españoles.

Objetivo

El objetivo principal es evaluar la seguridad, eficacia —en términos de validez diagnóstica—, efectividad —en términos de utilidad clínica— y eficiencia de la citología con evaluación inmediata in situ tras una PAAF o BAG ecodirigidas en pacientes con sospecha de cáncer de mama o pulmón.

Este informe trata de dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación:

¿Qué seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia ofrece la evaluación inmediata in situ tras una PAAF o BAG ecodirigidas en pacientes con sospecha de cáncer de mama o pulmón con respecto al protocolo de evaluación habitual?

Metodología

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura hasta septiembre de 2021 sin límite de fecha, respondiendo a la pregunta de investigación planteada previamente, siguiendo las recomendaciones recogidas por la declaración PRISMA¹².

Búsqueda

Para la revisión de la evidencia científica se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos referenciales Medline (Ovid), Embase (*Excerpta Medica DataBase*), Cochrane Library (*Cochrane Review Database*), INAHTA (*International HTA Database*), WOS (*SCI Science Citation Index*) y PubMed (*Ahead of print/First on line*).

Por otro lado, se consultaron recursos como EvidenceSearch y TripDataBase, así como las principales webs de agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) y la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), entre otras.

Para la identificación de los estudios se empleará lenguaje controlado (descriptores) y terminología libre (*lung neoplasm, breast neoplasm, cytology, rapid on-site evaluation...*), adaptándose la estrategia inicial a la sintaxis de cada base de datos. Estas búsquedas fueron limitadas por tipo de estudio, a revisiones sistemáticas y meta-análisis. Las estrategias utilizadas están disponibles en el Anexo 1.

Así mismo, se realizaron búsquedas manuales secundarias de la bibliografía de los artículos obtenidos en las estrategias anteriormente descritas, con objeto de identificar estudios adicionales.

Criterios de selección de los artículos recuperados

Criterios de inclusión

- Población: pacientes adultos con sospecha de cáncer de mama o pulmón que requieren análisis citopatológico.
- Intervención: citología in situ tras PAAF y/o BAG ecodirigidas.
- Comparación: PAAF y/o BAG sin valoración citológica in situ.

- Resultados:
 - Eficacia: validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, falsos negativos y falsos positivos).
 - Efectividad: diagnósticos en estadios tempranos permitiendo una posible administración de tratamiento adecuado en estadios tempranos.
 - Seguridad: eventos adversos a corto, medio y largo plazo.
 - Eficiencia: coste-efectividad (coste por QUALY, ICER, análisis coste-beneficio...)
- Diseño: revisiones sistemáticas, metaanálisis y estudios de evaluación económica.

Criterios de exclusión

- Estudios no originales o narrativos: revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación.
- Estudios primarios, preliminares o con población contenida en otro estudio en los que no se aporte resultados significativamente relevantes.
- Estudios que incluyan a pacientes con diferentes patologías a las que son objeto de estudio, y cuyos resultados no se analicen de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.
- Abstracts de congresos.
- Estudios preclínicos realizados sobre animales, *ex vivo* o *in vitro*.
- Idioma diferente a español o inglés.

Extracción de los datos

La extracción de datos se llevó a cabo por pares independientes, incluyendo información general como el autor, el país, el año de publicación, los objetivos, las características demográficas de los pacientes, así como de la intervención realizada, sus comparadores y el tipo y duración del seguimiento.

Para las variables específicas se incluyeron indicadores para la evaluación de la seguridad, eficacia, efectividad y eficiencia de la técnica.

Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica se realizó de forma independiente por dos investigadores resolviendo los posibles desacuerdos por consenso. Dicha evaluación se realizó con el cuestionario AMSTAR-2¹³, al ser específico para revisiones sistemáticas y metaanálisis.

Resultados

Resultado de la búsqueda

En la búsqueda lanzada se identificaron un total de 337 estudios, añadiéndose por búsqueda secundaria un estudio más. Entre el total de 338 referencias, se identificaron 319 documentos sin duplicados. Se realizó una primera selección por pares independientes en base a título y resumen, descartándose inicialmente 310 por no cumplir con los criterios de inclusión o por cumplir algunos de los criterios de exclusión. Las discrepancias se solucionaron por consenso. De los 9 documentos que fueron leídos a texto completo, finalmente se seleccionaron por pares 2 para su análisis.

El diagrama de flujo se muestra en el Anexo 2 y las referencias de los estudios excluidos a texto completo, así como el motivo de su exclusión están disponibles en el Anexo 3.

Descripción general de los estudios

Los 2 trabajos incluidos son revisiones sistemáticas con metaanálisis: Schmidt *et al.*¹⁴ y Chen *et al.*¹⁵. Cabe destacar que la revisión de Schmidt *et al.*¹⁴ incluye la evaluación de la técnica ROSE en muestras citológicas de diversas localizaciones anatómicas, pero al centrarse nuestro informe únicamente en pulmón y mama, y al ser la revisión Chen *et al.*¹⁵ posterior y contener los estudios primarios de cáncer de pulmón analizados en Schmidt *et al.*¹⁴ y otros más recientes, se decide la extracción y análisis de datos de Schmidt *et al.*¹⁴ solamente respectivos a mama.

El estudio Schmidt *et al.*¹⁴ publicado en el año 2013, tiene como objetivo determinar la influencia de la técnica ROSE en la adecuación y rendimiento diagnóstico de muestras citológicas de varias localizaciones anatómicas obtenidas por PAAF e identificar los factores que influyen sobre la técnica ROSE. Para ello, los autores realizaron una búsqueda sistemática de la literatura en noviembre de 2011, consultando las bases de datos Medline, EMBASE y Scopus. Como criterio de inclusión establecieron que los estudios debían de contener una comparación directa de 2 cohortes, una cuyas muestras fueran sometidas a ROSE y otra que no lo fuera, dentro de una misma institución y del mismo lugar anatómico. Finalmente incluyeron un total de 25 estudios, de los cuales 3 estudios correspondían a muestras de mama, siendo 2 de ellos estudios retrospectivos y 1 no se especifica el tipo de estudio. En total se incluyeron 2093 pacientes entre los 3 estudios. El resultado analizado en los estudios incluidos fue el efecto de la técnica ROSE en la adecuación de la muestra citológica para su análisis,

este resultado fue analizado como una variación de la adecuación entre muestras sometidas a ROSE y no sometidas a ROSE. Además, se realizó un análisis de metarregresión para evaluar las posibles variaciones de los parámetros al aplicar la técnica ROSE o no hacerlo, su significancia y su heterogeneidad. Todas las características del estudio quedan resumidas en la Tabla 1.

El estudio Chen *et al.*¹⁵ publicado en el año 2019, tiene como objetivo evaluar la eficacia de la técnica ROSE en muestras de tejido pulmonar o ganglios mediastinales obtenidas por PAAF. Con esta finalidad los autores realizaron una búsqueda sistemática de la literatura cuya última actualización fue en diciembre de 2018, consultando las bases de datos y las herramientas Medline, EMBASE, SCOPUS, Web Of Science y Google Scholar. Como criterio de inclusión establecieron que los estudios debían ser artículos originales cuyos resultados fueran la evaluación comparativa de parámetros de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia entre biopsias de lesiones pulmonares o de ganglios mediastinales en las que se realizó ROSE frente a otro grupo en el que no se realizó. Finalmente incluyeron un total de 27 estudios, siendo 19 de ellos estudios retrospectivos y 8 de ellos ensayos clínicos aleatorizados. Los resultados primarios analizados fueron la tasa de adecuación, el rendimiento diagnóstico, y la sensibilidad para la detección de malignidad. Los resultados secundarios analizados fueron la cantidad de sitios de muestreo y el número de muestras tomadas, la duración del procedimiento, la tasa de complicaciones, el coste de la prueba, la necesidad de pruebas auxiliares y la concordancia entre los resultados de ROSE y el diagnóstico final. Para todas las variables de los resultados primarios y secundarios se incluyó su metaanálisis para evaluar las posibles variaciones de los parámetros al aplicar la técnica ROSE o no hacerlo, su significancia y su heterogeneidad. Las características de este estudio se detallan en la Tabla 2.

Tabla 1. Descripción del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama

Estudios, Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Variables resultado
Schmidt <i>et al.</i> ¹⁴ , 2013	Medline y Embase Noviembre 2011 Scopus Febrero 2012	Diseño de estudios: estudios clínicos con comparación directa de 2 cohortes, una cuyas muestras fueran sometidas a ROSE y otra que no lo fuera, dentro de una misma institución y del mismo lugar anatómico Intervención: ROSE en biopsias de mama tomadas por PAAF	25 (algunos estudios incluyen varias indicaciones) Pulmón: 7 Múltiples tejidos: 4 Mama: 3 Cabeza y cuello: 2 Páncreas: 4 Tiroides: 8 Mediastino: 1 Nódulo linfoide: 1 Otros tejidos: 1	ND	Eficacia: Porcentaje en la adecuación de la muestra biopsiada para su análisis citológico con o sin la técnica ROSE

ROSE: *rapid on-site evaluation*, PAAF: punción aspirativa con aguja fina, ND: no descrito.

Tabla 2. Descripción del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón

Estudios, Año	Bases de datos y fecha de búsqueda	Criterios de selección	Número de estudios incluidos	Evaluación del riesgo de sesgo	Variabes resultado
Chen <i>et al.</i> ¹⁵ , 2019	Medline, Embase, SCOPUS, Web of Science y Google Scholar Diciembre, 2018	<p>Diseño de estudios: estudios originales cuyos resultados fueran la evaluación comparativa de parámetros de eficacia, efectividad, seguridad y eficiencia entre biopsias de lesiones pulmonares o de ganglios mediastinales en las que se realizó ROSE frente a un grupo comparador en el que no se realiza</p> <p>Intervención: ROSE en biopsias de lesiones pulmonares o de ganglios mediastinales tomadas por PAAF</p>	27	QUADAS-2	<p>Eficacia: tasa de adecuación de la muestra, el rendimiento diagnóstico, la sensibilidad para la detección de malignidad, número de punciones realizadas en una misma intervención, número de muestras tomadas, duración del procedimiento y concordancia entre los resultados ROSE y el diagnóstico final</p> <p>Seguridad: tasa de complicaciones</p> <p>Eficiencia: coste de la prueba y eficacia de pruebas auxiliares</p>

ROSE: *rapid on-site evaluation*, PAAF: punción aspirativa con aguja fina.

Descripción de la calidad de los estudios

En cuanto a la calidad de los estudios incluidos, al tratarse en ambos casos de revisiones sistemáticas, la herramienta de evaluación de calidad elegida fue el cuestionario AMSTAR-2¹³. El resultado de la evaluación del estudio Schmidt *et al.*¹⁴ fue de calidad baja, las principales debilidades detectadas en este estudio son: no proporcionar una lista de estudios excluidos y la justificación de las exclusiones, no se especifica si se usó alguna técnica para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos ni se reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión. Por otro lado, el resultado de la evaluación del estudio Chen *et al.*¹⁵ fue de calidad moderada, habiéndose identificado las siguientes debilidades: no proporcionar una lista de estudios excluidos y la justificación de las exclusiones ni se reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión. En la Tabla 3 se recogen los detalles de la evaluación de la calidad.

Tabla 3. Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta AMSTAR-2

Referencia	Schmidt <i>et al.</i> ¹⁴ , 2013	Chen <i>et al.</i> ¹⁵ , 2019
¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	Sí	Sí
¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	No	No
¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	No	Sí
¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	No	No

Tabla 3. Valoración de la calidad de las revisiones sistemáticas incluidas con la herramienta AMSTAR-2 (continuación)

Referencia	Schmidt <i>et al.</i> ¹⁴ , 2013	Chen <i>et al.</i> ¹⁵ , 2019
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados?	Sí	Sí
Si se realizó un metanálisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión consideraron el riesgo de sesgo de los estudios individuales al interpretar/discutir los resultados de la revisión?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y discutieron cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
Si se realizó síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	Sí	Sí
¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	Sí	Sí
VALORACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD	Baja	Moderada

Principales resultados seguridad

En el estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama¹⁴ no se incluían resultados relacionados con la evaluación de la seguridad de la técnica ROSE.

En el estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón¹⁵, se incluía como resultado relacionado con la evaluación de la seguridad de la técnica ROSE la diferencia en la ratio de complicaciones entre el grupo sometido a ROSE y el no sometido a esta técnica. El valor de esta ratio se especifica en 14 de los 27 estudios incluidos en esta revisión sistemática. En el análisis de los valores de la ratio los autores de la revisión obtuvieron que la diferencia entre ambos grupos no era significativa, la diferencia de riesgo (RD, del inglés *risk difference*) agrupado era de -0,01 (con un intervalo de confianza del 95% entre -0,04 y 0,01). Para más detalles de los resultados de seguridad para esta indicación consultar la Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de seguridad del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón¹⁵

Variable resultado	Estudios incluidos en MA para este parámetro	Pacientes totales evaluados		RD	95% IC	I ²
		ROSE	No - ROSE			
Ratio de complicaciones	14	1018	934	-0,01	(-0,04; 0,01)	70%

MA: metaanálisis, RD: *risk difference*, IC: intervalo de confianza

Principales resultados de eficacia

En el estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama¹⁴ se incluye como resultado de la eficacia de la técnica ROSE el porcentaje en la adecuación de la muestra biopsiada para su análisis citológico con o sin la técnica ROSE. En los 3 estudios incluidos en esta revisión la adecuación de la muestra sin usar la técnica ROSE oscilaban entre el 63% y el 83%, mientras que con el uso de la técnica ROSE oscilaban entre el 70% y el 84%. La diferencia de riesgo entre los dos grupos es de 0,06 (con un intervalo de confianza del 95% entre -0,05 y 0,16), según este análisis el uso de la técnica ROSE no está estadísticamente asociado a una mejor adecuación de la muestra para su análisis citológico. El cálculo de la heterogeneidad presente en los estudios incluidos fue de I²=80,08%. Para más detalles de los resultados de eficacia para esta indicación consultar la Tabla 5.

En el estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón¹⁵, se incluían como resultados relacionados con la eficacia de la técnica ROSE: tasa de adecuación de la muestra, el rendimiento diagnóstico, la sensibilidad para la detección de malignidad, número de punciones realizadas en una misma intervención y número de muestras tomadas, duración del procedimiento y concordancia entre los resultados ROSE y el diagnóstico final. Los valores de estos resultados se sintetizan en el metaanálisis por separado dependiendo de si se trata de variables dicotómicas o continuas. Las variables dicotómicas se evalúan con el valor RD y las variables continuas se evalúan con el valor de la diferencia de medias (MD, del inglés *mean difference*).

De promedio los resultados de este estudio obtienen una mejora del 12% en la tasa de adecuación de la muestra, del 14% en el rendimiento diagnóstico y del 10% en la sensibilidad de detección de la malignidad. En cuanto a la variación en el número de muestras biopsiadas, las punciones realizadas en la intervención y la duración del procedimiento no se obtuvieron cambios significativos, sin embargo. Para más detalles de los resultados de eficacia para esta indicación consultar la Tabla 6.

Tabla 5. Resultados de eficacia del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama¹⁴

Variable resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Porcentaje adecuación de las muestras		RD	95% IC	I ²
		ROSE	No - ROSE			
Tasa adecuación de la muestra	3	63% – 83%	70% - 80%	0,06	(-0,05; 0,16)	80,08 %

MA: metaanálisis, RD: *risk difference*, IC: intervalo de confianza

Tabla 6. Resultados de eficacia del estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón¹⁵

Variables dicotómicas						
Variable resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Muestras totales evaluadas		RD	95% IC	I ²
		ROSE	No - ROSE			
Tasa adecuación de la muestra	5	302	284	0,12	(0,07; 0,16)	0%
Rendimiento diagnóstico	18	1351	1775	0,14	(0,09; 0,18)	57%
Sensibilidad detección malignidad	12	663	510	0,10	(0,06; 0,14)	20%
Variables continuas						
Variable resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Pacientes totales evaluados		MD	95% IC	I ²
		ROSE	No - ROSE			
Número de muestras biopsiadas	4	487	456	-0,11	(-0,29; 0,08)	83%
Punciones realizadas en la intervención	7	322	412	-0,99	(-1,89; -0,09)	98%
Duración procedimiento	6	548	862	-2,46	(-8,57; 3,66)	98%
Otras variables						
Variable resultado	Estudios incluidos en MA para esta variable	Pacientes totales evaluados		% concordancia	95% IC	I ²
Concordancia prediagnóstico - diagnóstico	9	ND		97%	(0,96; 0,98)	68%

MA: metaanálisis, RD: *risk difference*, IC: intervalo de confianza, MD: *mean difference*, ND: no descrito

Aspectos económicos

En el estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de mama¹⁴ no se incluye en la revisión ni en el metaanálisis ningún resultado que permita la evaluación de los aspectos económicos de la técnica ROSE.

En el estudio incluido para la indicación de sospecha de cáncer de pulmón¹⁵, se incluyeron en la revisión 2 estudios que evaluaban el coste de la técnica ROSE y el ahorro que podría suponer. En el primero de estos estudios, se evaluó la diferencia entre el uso y no uso de la técnica ROSE en el coste de la citología que permitiera establecer un diagnóstico. En el segundo de estos estudios, se evaluó la diferencia entre el uso y no uso de la técnica ROSE en el coste total de las pruebas necesarias hasta el diagnóstico final del paciente. En ambos estudios se notificaba una ligera reducción de costes totales con el uso de la técnica ROSE, aunque dados los insuficientes datos y estudios encontrados los autores no pudieron realizar un metaanálisis que estableciera una posible significancia en la reducción de costes con el uso de esta técnica.

En el mismo sentido, para la evaluación del ahorro que podría suponer el uso de la técnica ROSE se incluyeron 5 estudios que evaluaban la eficacia de pruebas diagnósticas auxiliares comparando las biopsias en las que se usaba la técnica ROSE frente aquellas en las que no se usaba. Los 5 estudios mostraban una mejora en la eficiencia de los resultados de las pruebas auxiliares con el consecuente ahorro que supondría no tener que repetir el proceso de biopsia para estas pruebas auxiliares. Dados los insuficientes datos y estudios encontrados los autores no pudieron realizar un metaanálisis que estableciera una posible significancia en el aumento de la eficacia de las pruebas auxiliares con el uso de la técnica ROSE.

Discusión

El desarrollo de la técnica ROSE en pacientes con sospecha de cáncer de mama o pulmón sometidos a PAAF o BAG tiene dos finalidades principales: evaluar la adecuación de la muestra o muestras tomadas para su posterior análisis en laboratorio y proporcionar un diagnóstico preliminar del paciente. Con estos objetivos se conseguiría reducir la ansiedad del paciente ante el retraso del diagnóstico o la necesidad de una reintervención, disminuir el tiempo hasta que el paciente es sometido a tratamiento, reducir los costes por repetición de pruebas o realización de pruebas auxiliares innecesarias para la obtención de un diagnóstico definitivo⁹. La técnica ROSE nunca debe sustituir a la evaluación realizada posteriormente en laboratorio y debe representar una técnica complementaria.

En esta revisión la evaluación de la técnica ROSE se ha limitado a los pacientes con sospecha de cáncer de mama o pulmón. A pesar de acotar a estos dos tipos tumorales, se han localizado fuentes de heterogeneidad en los estudios, como las técnicas de evaluación anatomopatológicas que se llevan a cabo para la evaluación ROSE, el tipo de tejido analizado y la destreza del equipo multidisciplinar que interviene en la técnica. Se ha determinado que el método de tinción empleado durante la ROSE no influye en el diagnóstico final⁸. En cuanto a la heterogeneidad según el tipo de tejido analizado, el análisis de meta-regresión presentado en el estudio Schmidt *et al.*¹⁴ en el que se incluyeron estudios primarios de evaluación de ROSE de 9 tejidos diferentes, determinó que no existía una variación significativa entre tejidos en la tasa de adecuación de la muestra examinada por ROSE. Este mismo estudio¹⁴ destaca que hay una mayor heterogeneidad en los resultados entre estudios del mismo tejido que entre estudios de diferentes tejidos, y apunta a que dicha heterogeneidad puede estar causada por las diferencias en la definición del concepto “tasa de adecuación” en los estudios primarios incluidos. La destreza del anatomopatólogo en el análisis de la muestra, así como su trabajo coordinado con médicos, radiólogos y enfermeros encargados de la biopsia suponen una fuente de variabilidad entre las instituciones en las que se implementa la técnica ROSE.

En Schmidt *et al.*¹⁴ se evalúa únicamente la influencia de la técnica ROSE en la adecuación de las muestras citológicas obtenidas por PAAF. Este estudio define la tasa de adecuación de la muestra como la obtención de material suficiente en cuanto a calidad y cantidad para establecer un diagnóstico. Esta revisión incluye además estudios primarios para la misma

evaluación en otros 8 tejidos diferentes. En cuanto a la aplicación de la técnica ROSE en pacientes con sospecha de cáncer de mama, incluye 3 estudios primarios que comparan la tasa de adecuación de las muestras tomadas usando PAAF junto a ROSE frente a no usarla. Su análisis determina que el uso de la técnica ROSE no está estadísticamente asociado a una mayor tasa de adecuación de la muestra (RD=0,06; 95% IC -0,05 – 0,16; I² 80,08%). Los autores destacan que estos resultados no son sorprendentes, ya que aquellos tejidos que muestran una mayor tasa de adecuación de la muestra obtenida por PAAF sin la utilización de ROSE, como ocurre con las muestras de mama, tienen un menor margen de mejora con la utilización de esta técnica. Igualmente es reseñable la baja calidad obtenida por esta revisión al ser evaluada, principalmente por la carencia de evaluación por su parte del riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos.

Chen *et al.*¹⁵ incluye un total de 27 estudios para el uso de esta técnica en tejido pulmonar tanto en PAAF transtorácica como transbronquial. En ella se evalúan la influencia de la aplicación de la técnica ROSE en cuanto a eficacia (tasa de adecuación de la muestra, rendimiento diagnóstico, sensibilidad de detección de malignidad, número de muestras biopsiadas, punciones realizadas por intervención, duración del procedimiento y concordancia prediagnóstico-diagnóstico), seguridad (tasa de complicaciones) y eficiencia (coste de la prueba y eficacia de pruebas auxiliares). Con los resultados de las variables para la eficacia se realizó un metaanálisis, obteniendo para todas ellas un mejor resultado cuando se realizaba la técnica ROSE que cuando no se realizaba. En cuanto a los resultados de seguridad no se obtuvieron diferencias significativas en el ratio de complicaciones al comparar los pacientes evaluados con ROSE frente a los que no fueron evaluados con esta técnica. No se realizó un metaanálisis con los resultados de eficiencia por los pocos estudios disponibles (7 estudios primarios: 2 de ellos evalúan el coste de la técnica ROSE y el ahorro que podría suponer, y 5 de ellos evalúan el ahorro en función de la necesidad de pruebas auxiliares). A pesar de la insuficiente literatura encontrada, los autores de la revisión afirman que todos los estudios incluidos se inclinan por una reducción de costes con el uso de la técnica ROSE debido a la reducción del número de pruebas auxiliares necesarias y del número de muestras biopsiadas. Dando una visión integradora de todos los resultados cabe destacar el gran grado de heterogeneidad entre los estudios que incluye la revisión, lo que puede restar calidad a los resultados obtenidos. Si bien esta heterogeneidad y el riesgo de sesgo fueron tenidos en cuenta por los autores aumentando la calidad de la revisión que obtiene una valoración de calidad moderada con la herramienta AMSTAR-2.

Cabe destacar que los estudios incluidos se centran en la aplicación de la técnica ROSE en muestras obtenidas por PAAF, y en ningún caso

las muestras se obtuvieron mediante BAG. Una de las hipótesis que puede explicar este hecho es que son las muestras tomadas por PAAF las que pueden presentar una rentabilidad media de la muestra más baja siendo necesario su control de calidad y viabilidad.

Dado el bajo número de revisiones sistemáticas y metaanálisis incluidos se investigó la base de datos PROSPERO para detectar posibles revisiones sistemáticas en marcha. Se hallaron 3 revisiones sistemáticas con metaanálisis registradas y en marcha en esta base de datos, cuyos identificadores son: CRD42019138498, CRD42020145807 y CRD42020158273. En los 3 protocolos se especifica como objetivo la evaluación de la técnica ROSE para la evaluación de biopsias pulmonares, aunque solamente uno de ellos explicita claramente que incluye muestras tomadas por PAAF (CRD42020145807). Para esa misma revisión, CRD42020145807, se ha encontrado un protocolo publicado como artículo científico¹⁶.

Limitaciones del informe

Es necesario señalar la existencia de limitaciones en este trabajo. Los resultados de una revisión sistemática se basan en los estudios recuperados tras la realización de una búsqueda bibliográfica. La inclusión sólo de estudios publicados pudo favorecer el sesgo de localización de los trabajos, ya que las revistas no indexadas en alguna de las principales bases de datos no estuvieron disponibles. No obstante, para minimizar este sesgo la selección de los estudios se realizó en base a criterios predefinidos.

Además, entre los estudios publicados, aquellos con resultados significativos tienen mayor probabilidad de ser publicados en inglés, mayor probabilidad de ser citados y de ser publicados repetidamente, lo que origina sesgos a favor del idioma inglés, sesgos de citación y de publicación múltiple. De este modo, de existir un sesgo de publicación, se estarían sobreestimando los parámetros de la prueba. Después de haber localizado los estudios, todavía se pueden introducir sesgos al establecer los criterios de inclusión para el informe, favoreciendo la entrada de estudios con hallazgos positivos. En esta revisión se incluyeron todos los estudios con criterios básicos de inclusión establecidos con anterioridad a la lectura de los trabajos, haciendo poco probable la posibilidad de la inclusión selectiva de estudios con hallazgos positivos secundaria a la manipulación de los criterios de inclusión y exclusión por parte del investigador.

Lagunas del conocimiento

Existen aún importantes carencias en el conocimiento de la técnica y necesidades de investigación derivadas de estas limitaciones:

- Con la evidencia actual encontrada no se ha podido realizar una evaluación de la eficiencia de la técnica ROSE para ninguna de las dos indicaciones incluidas en el informe.
- Para la indicación de sospecha de cáncer de mama, solamente se incluye una variable resultado de eficacia.
- No se ha podido determinar el grado de implementación actual de la técnica ROSE en los sistemas sanitarios públicos españoles.

Conclusiones

La evidencia localizada en las 2 revisiones sistemáticas incluidas ha permitido la evaluación de la eficacia de la técnica ROSE en la indicación de sospecha de cáncer de mama, y la evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia de la técnica ROSE en la indicación de sospecha de cáncer de pulmón.

Para la indicación análisis con la técnica ROSE de muestras mamarias de pacientes con sospecha de cáncer de mama, la revisión sistemática incluida no muestra un aumento significativo de la eficacia de la biopsia por PAAF. A pesar de ello los autores destacan, que la alta tasa de adecuación de las muestras sin utilizar la técnica ROSE, dificulta un mayor aumento. Además, la gran heterogeneidad presentada por los estudios incluidos y la baja calidad de la revisión para esta indicación dificultan la obtención de unas conclusiones más robustas. No se obtienen datos para el análisis de la eficiencia y seguridad en esta indicación. Por ello, no es posible concluir si la aplicación de la técnica ROSE mejora o no el análisis de muestras obtenidas por PAAF en pacientes con sospecha de cáncer de mama, en términos de eficacia, seguridad y eficiencia.

Para la indicación análisis con la técnica ROSE de muestras pulmonares de pacientes con sospecha de cáncer de pulmón, para muestras obtenidas por PAAF transtorácica o transbronquial, la revisión sistemática incluida muestra un aumento significativo de la eficacia de la biopsia. En cuanto a la seguridad no se muestra una diferencia significativa entre usar y no usar la técnica ROSE. La evaluación de la eficiencia no es posible mediante metaanálisis para los autores de esta revisión por la escasez de datos, pero apuntan en sus conclusiones a una disminución de gastos. Ante estos hallazgos, se concluye que la aplicación de la técnica ROSE puede suponer un aumento de la eficacia de la biopsia PAAF (transtorácica o transbronquial) sin alterar su seguridad. No es posible concluir la eficiencia de la técnica ROSE en esta indicación ante la falta de datos.

En definitiva, los estudios reflejan un aumento significativo de la eficacia de la biopsia por PAAF en pacientes con sospecha de cáncer de pulmón cuando se usa la técnica ROSE, a diferencia de las pacientes con sospecha de cáncer de mama en las cuales la eficacia de la técnica no muestra diferencias significativas. Se necesitan más estudios prospectivos, controlados y aleatorizados para ambas indicaciones. Se recomienda que estos estudios homogenicen los parámetros de la técnica ROSE para evitar posibles fuentes de heterogeneidad. Además, se aconseja que estos estudios incluyan aspectos económicos que permitan la evaluación de la eficiencia.

Referencias

1. Guaraldi G. Punción-Biopsia guiada por ultrasonografía endoscópica. En: Forero Piñeros E, Maluf Filho F, Sosa Valencia L, editors. Compendio de endosonografía. Bogotá: Visión Humana Editores; 2016.
2. Colmenero I, González-Mediero I. Punción aspirativa con aguja fina: utilidad e indicaciones. *An Pediatría Contin.* 2008;6(5):284-7.
3. Vidal D, Alfageme F. Punción aspiración con aguja fina y biopsia con aguja gruesa ecoguiada en dermatología: un paso adelante. *Actas Dermosifiliogr.* 2019;110(9):707-9. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.09.014>
4. Dueñas VP. Las técnicas radiológicas de muestreo del cáncer de pulmón en el contexto de las nuevas terapias dirigidas. Madrid: Universidad Autónoma de Madrid; 2017.
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021 [Internet]. Madrid: SEOM; 2021. [acceso 3 jun 2021]. URL: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
6. American Cancer Society. Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas [Internet]. EEUU: ACS; 2019 [acceso 8 sep 2021]. URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9438.00.pdf>
7. Field AS, Raymond WA, Rickard M, Schmitt F. Breast fine needle aspiration biopsy cytology: the potential impact of the International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology and the use of rapid on-site evaluation. *J Am Soc Cytopathol.* 2020;9(2):103-11. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2019.10.004>
8. Jain D, Allen TC, Aisner DL, Beasley MB, Cagle PT, Capelozzi VL, et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the diagnosis of lung cancer a perspective from members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(2):253-62. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0114-SA>
9. Klappenbach R, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, et al. Evaluación rápida in situ de punciones citológicas [Internet]. Buenos Aires: IECS; 2019. [acceso 2 jun 2021]. URL: <https://www.iecs.org.ar/publicacion/?id=17224#>

10. American Society Cytopathology. ASC Rapid On-Site Evaluation (ROSE) Position Statement [Internet]. Wilmington:ASC; 2014. [acceso 8 sep 2021]. URL: <https://cdn.ymaws.com/cytopathology.org/resource/collection/FBE5C718-392A-4803-B7A1-7DA9732065BB/ASC-ROSE-Position-Final-Committee-Document.pdf>
11. Torres Rivas HE, Fernández Fernández LM. El patólogo intervencionista. Punción aspiración con aguja fina «ecoguiada» realizada por citopatólogo. Una realidad en España. *Rev Esp Patol.* 2017;50(2):72-81. <https://doi.org/10.1016/j.patol.2016.10.002>
12. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc).* 2010;135(11):507-11. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
14. Schmidt RL, Witt BL, Lopez-Calderon LE, Layfield LJ. The influence of rapid onsite evaluation on the adequacy rate of fine-needle aspiration cytology: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Pathol.* 2013;139(3):300–8. <https://doi.org/10.1309/AJCPEGZMJKC42VUP>
15. Chen X, Wan B, Xu Y, Song Y, Zhan P, Huang L, et al. Efficacy of rapid on-site evaluation for diagnosing pulmonary lesions and mediastinal lymph nodes: a systematic review and meta-analysis. *Transl lung cancer Res.* 2019;8(6):1029-44. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2019.12.13>
16. Weng X, Zhi L, An X, Xu M, Zhang H, Long K, et al. Diagnostic value of rapid on-site evaluation in interventional pulmonology: A protocol for systematic review and meta analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e21168. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021168>

Anexos

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily <1946 to September 13, 2021>

Lanzamiento: 13 de septiembre de 2021

- 1 Lung Neoplasms/
- 2 (lung adj3 (neoplasm\$ or cancer\$ or carcinoma\$ or adenocarcinoma\$ or angiosarcoma\$ or chondrosarcoma\$ or sarcoma\$ or teratoma\$ or lymphoma\$ or blastoma\$ or microcytic\$ or carcinogenesis or tumour\$ or tumor\$ or metast\$)).ti,ab.
- 3 Breast Neoplasms/
- 4 ((breast* or mamma*) adj3 (cancer* or tumo*r? or carcinoma* or neoplasm* or carcinogen* or malignan* or metasta* or recur* or relaps*)).ti,ab.
- 5 1 or 2 or 3 or 4
- 6 biopsy, fine-needle/ or endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration/
- 7 (aspiration adj3 (fine needle or biops*)).ti,ab.
- 8 (eus-fna or endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration or endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration).ti,ab.
- 9 Cytodiagnosis/ or Cell Biology/
- 10 (cytodiagnos* or cytology).ti,ab.
- 11 Point-of-Care Systems/
- 12 Medical Laboratory Personnel/st or Pathologists/st or Specimen Handling/st
- 13 ((onsite or on-site or on site or immediate or rapid) adj3 (evaluation or examination)).ti,ab.
- 14 (ROSE or 'rapid on-site evaluation' or 'rapid onsite cytological evaluation' or 'rapid on site cytological evaluation' or 'rapid on-site cytological evaluation').ti,ab.

- 15 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14
- 16 5 and 15
- 17 (“letter or case report*” or “historical article*” or (comment or editorial or in vitro or news)).pt.
- 18 16 not 17
- 19 Meta-Analysis as Topic/ or meta analy*.tw. or metaanaly*.tw. or Meta-Analysis/ or (systematic* adj (review* or overview*)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or psychlit.ab. or psychlit.ab. or psychinfo.ab. or psycinfo.ab. or cinahl.ab. or “science citation index”.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or “reference list”.ab. or bibliography*.ab. or hand-search*.ab. or “relevant journals”.ab. or (manual adj1 search*).ab. or “selection criteria”.ab. or “study selection”.ab. or “data extraction”.ab. or “data sources”.ab. or (search adj1 strateg*).ab.
- 20 18 and 19
- 21 animals/ not (animals/ and humans/)
- 22 20 not 21

EMBASE

Fecha de búsqueda: 13 de septiembre de 2021

- #1 ‘lung tumor’/de
- #2 (lungNEAR/3 (neoplasm\$ OR cancer\$ OR carcinoma\$ OR adenocarcinoma\$ OR angiosarcoma\$ OR chondrosarcoma\$ OR sarcoma\$OR teratoma\$OR lymphoma\$OR blastoma\$OR microcytic\$ OR carcinogenesisOR tumour\$ OR tumor\$ OR metast\$)):ti,ab
- #3 ‘breast tumor’/de
- #4 ((breast*OR mamma*) NEAR/3 (cancer*OR tumo?r?OR carcinoma*OR neoplasm*OR carcinogen*OR malignan*OR metasta*OR recur*OR relaps*)):ti,ab
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- #6 ‘fine biopsy needle’/de OR ‘endoscopic ultrasound guided fine needle biopsy’/de
- #7 ‘eus-fna’:ti,ab OR ‘endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration’:ti,ab OR ‘endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration’:ti,ab
- #8 ‘cytodiagnosis’/exp OR ‘cytology’/exp
- #9 cytodiagnos*:ti,ab OR cytology:ti,ab

- #10 'point of care system'/de
- #11 'clinical laboratory personnel'/de OR 'pathologist'/de OR 'specimen handling'/de
- #12 ((onsiteOR 'on-site'OR 'on site'OR immediateOR rapid) NEAR/3 (evaluationOR examination)):ti,ab
- #13 rose:ti,ab OR 'rapid on-site evaluation':ti,ab OR 'rapid onsite cytological evaluation':ti,ab OR 'rapid on site cytological evaluation':ti,ab OR 'rapid on-site cytological evaluation':ti,ab
- #14 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 1,087,070
- #15 #5 AND #14
- #16 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp
- #17 #15 NOT #16
- #18 'meta analysis'/exp OR ((metaNEXT/3 analy*):ti,ab) OR metaanalys*:ti,ab OR ((systematicNEXT/3 (review*OR overview*)):ti,ab) OR cancerlit:ab OR cochrane:ab OR embase:ab OR psychlit:ab OR psyclit:ab OR psychinfo:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR cinhal:ab OR 'science citation index':ab OR bids:ab OR 'reference lists':ab OR bibliograph*:ab OR 'hand-search*':ab OR 'manual search*':ab OR 'relevant journals':ab OR (('data extraction':ab OR 'selection criteria':ab) AND review:pt)
- #19 #17 AND #18
- #20 #19 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND[humans]/lim

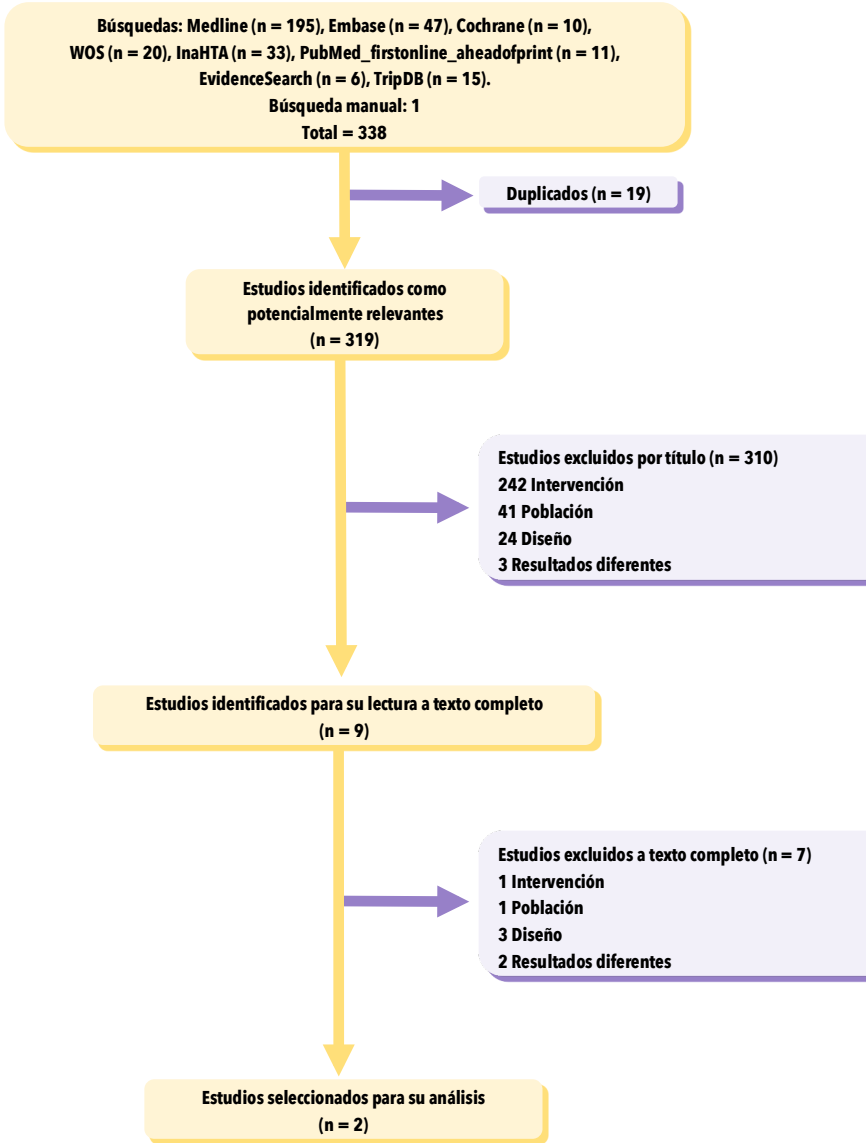
Cochrane library

Fecha de búsqueda: 13 de septiembre 2021

- #1 [mh "Lung Neoplasms"]
- #2 (lung NEAR/3 (neoplasm* or cancer* or carcinoma* or adenocarcinoma* or angiosarcoma* or chondrosarcoma* or sarcoma* or teratoma* or lymphoma* or blastoma* or microcytic\$ or carcinogenesis or tumour* or tumor*or metast*)):ti,ab
- #3 [mh "Breast Neoplasms"]
- #4 ((breast* or mamma*) NEAR/3 (cancer* or tumor* or carcinoma* or neoplasm* or carcinogen* or malignan* or metasta* or recur* or relaps*)):ti,ab
- #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4

- #6 [mh “biopsy, fine-needle”] or [mh “endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration”]
- #7 (aspiration NEAR/3 (fine needle or biops*)):ti,ab
- #8 (‘eus-fna’ or ‘endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration’ or ‘endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration’):ti,ab
- #9 [mh Cytodiagnosis] or [mh “Cell Biology”]
- #10 (cytodiagnos* or cytology):ti,ab
- #11 [mh “Point-of-Care Systems”]
- #12 [mh “Medical Laboratory Personnel”/st] OR [mh Pathologists/st] or [mh “Specimen Handling”/st]
- #13 ((onsite or on-site or on site or immediate or rapid) NEAR/3 (evaluation or examination)):ti,ab
- #14 (ROSE or ‘rapid on-site evaluation’ or ‘rapid onsite cytological evaluation’ or ‘rapid on site cytological evaluation’ or ‘rapid on-sitecytological evaluation’):ti,ab
- #15 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #13 or #14
- #16 #5 AND #15 in Cochrane Reviews

Anexo 2. Diagrama de flujo



Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

Tabla 7. Estudios excluidos a texto completo

Estudios excluidos a texto completo por diseño

1. Austin JH, Cohen MB. Value of having a cytopathologist present during percutaneous fine-needle aspiration biopsy of lung: report of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. *AJR Am J Roentgenol.* 1993 Jan;160(1):175-7. <https://doi.org/10.2214/ajr.160.1.8416620>.
2. Jain D, Allen TC, Aisner DL, Beasley MB, Cagle PT, Capelozzi VL, *et al.* Rapid On-Site Evaluation of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspirations for the Diagnosis of Lung Cancer: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Feb;142(2):253-262. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0114-SA>.
3. Yasufuku K, Fleury Feith J. Cytological specimens obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: sample handling and role of rapid on-site evaluation. *Ann Pathol.* 2012 Dec;32(6):e35-46, 421-32. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2012.09.212>

Estudios excluidos por resultados diferentes

1. Gilinski L, Shetty D, Iles S, Diggins B, Garvican J. Single slide assessment: A highly effective cytological rapid on-site evaluation technique for endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Cytopathology.* 2019 Mar;30(2):164-172. <https://doi.org/10.1111/cyt.12670>
2. Zakowski MF. Lung cancer in the era of targeted therapy: a cytologist's perspective. *Arch Pathol Lab Med.* 2013 Dec;137(12):1816-21. <https://doi.org/10.5858/arpa.2013-0029-RA>

Estudios excluidos por intervención

1. Pichon Riviere A, Augustovski F, Garcia Marti S, Glujovsky D, Alcaraz A, Lopez A, *et al.* Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of pathologies accessible by transbronchial needle aspiration requiring anatomopathological diagnosis. Buenos Aires: IECS; 2012.

Estudios excluidos por población

1. Klappenbach R, Ciapponi A, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, *et al.* Evaluación rápida in situ de punciones citológicas. Buenos Aires: IECS; 2019.

