

# Nålbiopsi är inte bästa metod för att diagnostisera lymfom

DEN ÖKADE ANVÄNDNINGEN KAN GE ALLVARLIGA KONSEKVENSER FÖR DIAGNOSTIK, FORSKNING OCH BEHANDLINGSUTVECKLING

Utvecklingen av diagnostik och behandling av maligna lymfom har varit exceptionellt framgångsrik under de senaste 20 åren. Grunden för denna utveckling har varit den forskning som möjliggjorts och lett till Världshälsoorganisationens internationellt vedertagna klassifikation [1] samt att vävnadsprov sparats från patienter med maligna lymfom.

Lymfomdiagnostik utgår från histopatologisk undersökning av snittat, formalinfixerat och paraffinbäddat tumörmaterial.

Cytologisk diagnostik med finnålspunktion räcker inte för detta. Beteckningen »finnålsbiopsi« är således felaktig och missledande. Mellannålsbiopsi ger däremot möjlighet till snittat tumörmaterial men har klara begränsningar jämfört med excisionsbiopsi.

## Ökande användning av mellannålsbiopsier

För patienter som har »svåråtkomliga« misstänkta lymfkörtlar i tex mediastinum eller buk och där öppen kirurgi är kontraindicerad är riktad nålbiopsi ett bättre alternativ än finnålscytologi. När det gäller perifera, subkutana, palpabla lymfkörtlar är nålbiopsi helt underlägsen kirurgisk biopsi med uttagande av helst hel eller större del av patologiskt förstörd lymfkörtel.

Vi ser därför med stort allvar på den ökande användningen av mellannålsbiopsier



**Rose-Marie Amini,** överläkare, professor

● [rose-marie.amini@igp.uu.se](mailto:rose-marie.amini@igp.uu.se)



**Christer Sundström,** överläkare,

professor; båda klinisk patologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala; båda för Svenska patologiföreningens KVA-ST-grupp i hematopatologi

sier för diagnostisk provtagning vid frågeställningen malignt lymfom [2,3].

För adekvat diagnostik och fullständig klassifikation av lymfom krävs tumörmaterial som förutom tillräcklig mängd material för morfologisk granskning medger kompletterande flödescytometrisk analys, immunhistokemi, fluorescent in situ-hybridisering (FISH) och molekylär diagnostik. Dessutom krävs att lymfomdiagnosen ställs av patologer med hematopatologisk kompetens [4].

I takt med utvecklingen av molekylära metoder som NGS (nya generationens sekvensering) och genexpressionsanalyser behövs även vävnadsmaterial för denna diagnostik

och biobanksmaterial för utveckling och forskning.

## Andelen kirurgiska biopsier har minskat

Utredning av misstänkt lymfom följer nationella vårdprogram för lymfom och ingår i standardiserade vårdförlopp. Det kan vara frestande att tillgripa en sämre diagnostisk metod om brist på operationskapacitet uppstår för att kunna hålla ledtiderna enligt standardiserade vårdförlopp.

Standardiserade vårdförlopp får dock inte medföra sämre diagnostik. Förekomsten av en eventuell negativ påverkan kommer att följas upp med nationella kvalitetsregister. Enligt preliminära data kommer ca 70 procent av de fall som utreds att ge slutlig lymfomdiagnos. Även för att utesluta lymfom krävs således tillräckligt med material för adekvat diagnostik.

I en nyligen publicerad rapport från Lymfomregistret 2016 (det nationella kvalitetsregistret för lymfom) framgår att det material som låg till grund för lymfomdiagnos utgjordes av kirurgisk biopsi i 65 procent av fallen 2000–2005 jämfört med 57 procent 2011–2015, och mellannålsbiopsier ökade under denna period från 16 till 21 procent.



Allt fler mellannålsbiopsier görs nu för att diagnostisera maligna lymfom, vilket är oroande. En mellannålsbiopsi ger inte tillräcklig mängd tumörmaterial för fullödig diagnostik. I förlängningen hotas utvecklingsarbetet och forskningen inom lymfomområdet.

Vår egen sammanställning i svenska patologiföreningens KVA-ST-grupp omfattande inkomna prov med lymfomfrågeställning (dvs inte verifierade lymfomfall som registreras i Lymfomregistret) visar också på en ökande trend för användning av nålbiopsier och en minskning av andelen kirurgiska biopsier de senaste åren (Tabell 1). Andelen nålbiopsier mätt 2010–2012 uppgick till mellan 0 och 34 procent och för 2015 till mellan 10 och 42 procent. Den absolut högsta andelen nålbiopsier

## HUVUDBUDSKAP

- Användning av nålbiopsier vid frågeställningen lymfom har ökat, men nålbiopsier ger ofta otillräckligt material för adekvat lymfomdiagnostik och klassifikation.
- Svenska patologiföreningens KVA-ST-grupp i hematopatologi varnar för allvarliga konsekvenser för diagnostik, behandlingsutveckling och forskning.

**TABELL 1.** Andelen nålbiopsier och andelen kirurgiska biopsier med lymfomfrågeställning åren 2010–2012 jämfört med 2015. Data för Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg, saknas.

Sjukhus	År	Nålbiopsi, procent	Kirurgisk biopsi, procent
Norrlands universitetssjukhus, Umeå	2010	14	86
Norrlands universitetssjukhus, Umeå	2015	15	85
Akademiska sjukhuset, Uppsala	2012	34	66
Akademiska sjukhuset, Uppsala	2015	42	58
Uppsala-regionen, ej Akademiska sjukhuset	2012	11	89
Uppsala-regionen, ej Akademiska sjukhuset	2015	28	72
Karolinska universitetssjukhuset, Solna	2010	20	80
Karolinska universitetssjukhuset, Solna	2015	20	80
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge	2010	28	72
Karolinska universitetssjukhuset, Huddinge	2015	30	70
Skaraborgs sjukhus, Skövde	2010	0	100
Skaraborgs sjukhus, Skövde	2015	10	90
Skånes universitetssjukhus, Lund	2015	17	83

noterades vid Akademiska sjukhuset i Uppsala.

### Material saknas för kompletterande analys

I ett nyligen publicerat arbete [5] om diffusa storcelliga B-cellslymfom i Uppsala-regionen (lymfom där diagnosen möjligen har ansetts kunna ställas på mindre material än hel lymfkörtel, till skillnad från vad som krävs vid follikulärt lymfom el-

munhistokemiska analyser i form av sparande av tumörmaterial och antikroppar med minskade kostnader.

### Kraven på diagnostik har ökat

Vid diagnostik av maligna lymfom krävs omfattande undersökningar med immunhistokemiska analyser med paneler av antikroppar. Immunfenotypning med hjälp av flödescytometrisk undersökning kräver färskt material och kan hjälpa till att begränsa antalet antikroppar för immunhistokemisk analys. I båda fallen krävs mer än den mängd vävnad som inkommer i form av nålbiopsimaterial.

I många fall måste man utföra kompletterande in situ-hybridiseringsanalyser för EBER (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) och ytterligare analyser med FISH-teknik för påvisande av specifika translokationer (bla MYC, BCL-2, BCL-6, CCND) jämte klonalitetsundersökning med PCR-teknik avseende T-cellsreceptor eller IgH-gen.

Kraven på diagnostik har dessutom ökat, och inom en snar framtid kommer även expressionsanalyser att behöva utföras på en del av lymfomen för att kartlägga ursprungscellen. Kartläggning av vilka specifika signalvägar som är involverade i respektive lymfom och vilka gener som är muterade kommer att utföras med NGS-teknik för att möjliggöra specifika terapiformer riktade mot dessa signalvägar.

Dessa tekniker utvecklas för att även fungera på formalinfixerad, paraffin-

bäddad vävnad, och allt mindre volymer av DNA och RNA behövs.

### Utvecklingsarbetet och forskningen hotas

Faktum kvarstår dock att när väl diagnosen av en specifik lymfomtyp är ställd brukar det kvarvarande materialet i parafinklossen vara förbrukat och alltför litet för fortsatta molekylära analyser. Ytterligare material för forskning rörande terapi, uppföljning och framtida nya markörer saknas då helt, och representativiteten för eventuellt kvarvarande material är dessutom ytterst osäker.

På detta sätt kommer utvecklingsarbetet och forskningen inom lymfomområdet allvarligt att äventyras. Risken finns att ny kunskap inte kommer framtida patienter till godo.

Vi vill därför avråda från att i oträngt mål använda nålbiopsier för lymfomdiagnostik. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

● Förutom författarna består svenska patologiföreningens KVASt-grupp i hematopatologi av följande personer: Pawel Burian, Skövde; Birger Christensson, Stockholm; Mats Ehinger, Lund; Ulrika Hansson, Göteborg; Magnus Hultdin, Umeå; Anna Porwit, Lund; Leonie Saft, Stockholm; Birgitta Sander, Stockholm.

Citera som: *Läkartidningen*. 2017;114:EMDH

## »När det gäller perifera, subkutana, palpabla lymfkörtlar är nålbiopsi helt underlägsen kirurgisk biopsi ...«

ler Hodgkins lymfom) utgjordes det diagnostiska materialet i 63 procent av fallen av nålbiopsimaterial, vilket i flertalet fall inte alls räckte för kompletterande molekylär analys. Endast i 23 procent av fallen fanns det efter klinisk rutindiagnostik material att tillgå för sk TMA (vävnads-mikromatris).

Tillverkning av TMA är ett utmärkt sätt att på samma glas i studier screena många olika tumörer för uttryck av olika biomarkörer [6] med stora fördelar vad gäller im-

### REFERENSER

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375-90.
2. Jöhl A, Lengfelder E, Hiddemann W, et al. German Low-grade Lymphoma Study Group (GLSG). Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma - experience at the Lymph Node Registry Kiel. *Ann Hematol*. 2016;95(8):1281-6.
3. Skelton E, Jewison A, Okpaluba C, et al. Image-guided core needle biopsy in the diagnosis of malignant lymphoma. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):852-8.
4. Proctor IE, McNamara C, Rodriguez-Justo M, et al. Importance of expert central review in the diagnosis of lymphoid malignancies in a regional cancer network. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1431-5.
5. Abdulla M, Laszlo S, Triumf J, et al. A population-based study of cellular markers in R-CHOP treated diffuse large B-cell lymphoma patients. *Acta Oncol*. 2016;55(9-10):1126-31.
6. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med*. 1998;4(7):844-7.

## SUMMARY

### **Core needle biopsies for lymphoma diagnosis seriously affect diagnostics, treatment development and research**

Core needle biopsies (CNBs) are widely used in clinical diagnostic labs to aid in the diagnosis of malignant lymphomas and in latter years their use is increasing. CNBs provide a rapid method for obtaining tumour material and may be beneficial when the affected lymph nodes are located deep in the abdominal cavity or mediastinum and surgical excisional biopsies may be difficult to perform. However, according to the Swedish Haematopathology Quality and Standardization Committee, CNBs are insufficient for lymphoma diagnostic purposes and the guidelines state that material from surgical excisional biopsies are mandatory in order to obtain a robust histopathological evaluation of the lymph node architecture, cellular composition and growth pattern. Surgical excision biopsies also ensure that adequate material is available if additional molecular analyses should be required and also to facilitate future research.