

Rendimiento diagnóstico de la ultrasonografía endobronquial con aspiración transbronquial por aguja fina en el estudio de etapificación mediastínica en pacientes con cáncer pulmonar*

Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for mediastinal staging in lung cancer

Sebastián Fernández-Bussy¹, Gonzalo Labarca², Sofía Canals³, Iván Caviedes⁴, Erik Folch⁵, Adnan Majid⁶

Resumen

Objetivo: La ultrasonografía endobronquial con aspiración transbronquial por aguja fina (EBUS-TBNA, por sus siglas en inglés) es una alternativa mínimamente invasiva con un alto rendimiento diagnóstico para lesiones pulmonares centrales sospechosas de cáncer o para etapificación de linfonodos mediastínicos. El objetivo principal de este trabajo es describir el rendimiento de EBUS-TBNA como método de etapificación de linfonodos mediastínicos en pacientes con sospecha de cáncer pulmonar. **Métodos:** Estudio prospectivo de pacientes sometidos a EBUS-TBNA como método diagnóstico. Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años entre julio del 2010 y agosto del 2013. Se registraron variables demográficas, características radiológicas mediante TC axial de tórax, localización mediastínica según clasificación de la *International Association for the Study of Lung Cancer* y resultado diagnóstico definitivo (EBUS con biopsia diagnóstica o método diagnóstico definitivo). **Resultados:** Se incluyeron 145 pacientes con un total de 354 biopsias. El 54,48% de los pacientes eran hombres, con edad promedio de 63,75 años. El tamaño promedio de los linfonodos fue de 15,03 mm, y 90 fueron menores de 10,0 mm. El rendimiento diagnóstico fue: sensibilidad, 91,17%; especificidad, 100,0%; y valor predictivo negativo, 92,9%. El diagnóstico histológico más frecuente fue adenocarcinoma. **Conclusiones:** EBUS-TBNA es una herramienta diagnóstica con buenos resultados en el estudio de etapificación de lesiones neoplásicas en mediastino.

Descriptor: Neoplasias pulmonares; Broncoscopia; Endosonografía; Estadificación de neoplasias.

Introducción

El diagnóstico precoz y etapificación de las lesiones pulmonares son fundamentales para el tratamiento y sobrevida del paciente con sospecha de cáncer pulmonar, en especial el cáncer pulmonar de células no pequeñas.⁽¹⁾ Dentro de las alternativas disponibles, la cirugía mediante mediastinoscopia, videotoracoscopia y otras técnicas quirúrgicas para diagnóstico y etapificación mediastínica sigue siendo el estándar de referencia. Sin embargo, el estudio mediante técnicas mínimamente invasivas como

la broncoscopia flexible con biopsia bronquial o transbronquial, ultrasonografía endobronquial (EBUS, por su sigla en inglés) con aspiración transbronquial por aguja fina (TBNA, por su sigla en inglés), navegación virtual y broncoscopia guiada por navegación electromagnética ha permitido obtener muestras histológicas y citológicas representativas con una mayor rapidez y una menor tasa de complicaciones.^(1,2)

EBUS lineal se basa en un broncoscopio con un transductor convexo de ultrasonido en su extremo

1. Médico. División de Neumología Intervencional, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

2. Médico Residente en Medicina Interna. Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

3. Médica. Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

4. Médico. División de Neumología, Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

5. Médico de Planta. División de Cirugía Torácica y Neumología Intervencional, *Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School*, Boston, MA, EUA.

6. Director. División de Cirugía Torácica y Neumología Intervencional, *Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School*, Boston, MA, EUA.

*Estudio realizado en la Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Dirección para correspondencia: Sebastián Fernández-Bussy. Avenida Manquehue Norte, 1410, Vitacura, Santiago, Chile.

Tel. 56 2 2210-1111; Fax: 56 2 575-4972. E-mail: sfernandezbussy@alemana.cl

Apoyo financiero: Ninguno.

Recibido para publicación el 31/10/2014. Aprobado, tras revisión, el 20/4/2015.

distal que confirma la ubicación de la lesión en tiempo real, lo que permite generar aspiración del contenido mediante aguja fina (es decir, TBNA), aumentando significativamente el rendimiento diagnóstico. Este método se comenzó a utilizar a principios del año 2000 por Herth et al.^(3,4)

El rendimiento diagnóstico del procedimiento ha sido estudiado en distintos tipos de lesiones de la vía aérea, así como en lesiones centrales y periféricas. Está comprobada la utilidad de EBUS-TBNA en lesiones adyacentes a estructuras de la vía aérea central, con un rendimiento reportado del 90% de sensibilidad y 100% de especificidad. En una revisión sistemática y metaanálisis,⁽⁵⁾ donde se incluyeron 11 estudios con 1.299 pacientes con indicación de EBUS para etapificación mediastínica en cáncer pulmonar de células no pequeñas, se encontró una sensibilidad de 93% (IC95%, 91%-94%) y una especificidad de 100% (IC95%, 99%-100%). Sin embargo, este método diagnóstico no es suficiente para localizar todas las estaciones ganglionares mediastínicas, en especial las estaciones 5, 6, 8 y 9 del mapa de estaciones ganglionares mediastínicas definidas por la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC).^(3,6)

El objetivo del presente estudio es describir el rendimiento diagnóstico de EBUS-TBNA como método diagnóstico o de etapificación de compromiso ganglionar mediastínico secundario en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Métodos

Estudio prospectivo, descriptivo de pacientes sometidos a EBUS-TBNA para el diagnóstico de cáncer pulmonar de células no pequeñas operable con indicación de etapificación ganglionar mediastínica. Se incluyeron los procedimientos realizados entre julio del año 2010 y agosto del año 2013, tanto de pacientes ambulatorios como hospitalizados en Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile. Se seleccionaron, de manera consecutiva, pacientes mayores de 18 años con diagnóstico presuntivo de cáncer pulmonar o cáncer pulmonar de células no pequeñas con criterios de cirugía, mediante historia clínica y estudio con imágenes (radiografía y escáner de tórax). Se excluyeron pacientes con cáncer pulmonar con metástasis a distancia (M1, según la clasificación tumor-nódulo-metástasis),⁽⁷⁾ así como pacientes sometidos a una nueva etapificación

posterior a quimioterapia y aquellos que no autorizaron el procedimiento.

Este estudio fue evaluado y aceptado por el Comité de Ética en Investigación perteneciente a la Clínica Alemana de Santiago, Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Todos los procedimientos fueron realizados por un endoscopista usando el videobroncoscopio flexible (modelo BF-Q180; Olympus Corp., Miami, FL, EUA) y el broncoscopio con ultrasonido flexible (Olympus®, modelo BF-UC180F, Olympus Corp.). Los procedimientos se realizaron según las recomendaciones estándares, con monitorización y sedación bajo anestesia.⁽²⁾ Todos los pacientes debieron firmar un consentimiento informado en el que autoriza la realización del procedimiento. Se realizó una inspección completa de la vía aérea y de las estaciones ganglionares mediastínicas mediante un broncoscopio flexible; posteriormente se realizó la aspiración ganglionar previamente identificada mediante el estudio con imágenes radiológicas previo al procedimiento y a la identificación mediante ultrasonido utilizando un transductor lineal y se obtuvo un mínimo de 6 aspiraciones transbronquiales en cada linfonodo mediastínico con sospecha de compromiso neoplásico no identificado por imágenes, definido como linfonodos agrandados (10 mm de tamaño), bordes irregulares y forma irregular.

Se registraron variables demográficas tales como edad y género, y también características de la lesión descritas de acuerdo a TC axial de tórax clasificándolas según el linfonodo comprometido, su ubicación utilizando el mapa mediastínico de la IASLC,⁽⁶⁾ morfología del linfonodo (redonda, oval, triangular, otra), márgenes (definidos o irregulares), tamaño de la lesión y complicaciones asociadas al procedimiento. El diagnóstico anatomopatológico de las muestras fue realizado en el Servicio de Anatomía Patológica mediante un operador ciego a la historia clínica y resultado diagnóstico del procedimiento previo. Se consideró una muestra positiva para cáncer como diagnóstica, sin tener que realizar una segunda biopsia quirúrgica. En los casos que la broncoscopia no fue diagnóstica, se buscó el procedimiento diagnóstico definitivo definido como estándar de referencia (cirugía mediante videotoracoscopia o mediastinoscopia) en un plazo no mayor de 2 meses, mientras que en los casos en los cuales la lesión no fue diagnóstica por ningún método (broncoscópico o quirúrgico), se consideró como estándar de

referencia al seguimiento por al menos 12 meses con TC de tórax.

Los datos se registraron en una base de datos computacional usando el software Excel 2010. Se definieron para este estudio: verdadero positivo (VP) = EBUS-TBNA con muestra positiva para cáncer pulmonar; verdadero negativo (VN) = EBUS-TBNA con muestra negativa para cáncer pulmonar y muestra mediante cirugía negativa para cáncer pulmonar, o seguimiento de la lesión sin cambios significativos al TC axial de tórax; falso negativo (FN) = EBUS-TBNA con muestra negativa para cáncer pulmonar y muestra mediante cirugía positiva para cáncer pulmonar.

En adición, se definió como rendimiento diagnóstico la sumatoria de aquellos procedimientos mediante EBUS-TBNA con resultado diagnóstico positivo para cáncer y aquellos procedimientos negativos con estándar de referencia (VP + VN).

Con los resultados obtenidos se realizó un estudio de sensibilidad —definida como $VP/(VP + FN)$ — especificidad —definida como $VN/(VN + FP)$ — valor predictivo positivo —definido como $VP/(VP + FP)$ — y valor predictivo negativo —definido como $VN/(VN + FN)$. Una vez obtenidos los resultados respecto al rendimiento diagnóstico, se realizó un cálculo de *likelihood ratio* positivo y *likelihood ratio* negativo correspondientes a EBUS-TBNA.

Resultados

Durante el período, se incluyeron 145 pacientes consecutivos con un total de 354 biopsias de linfonodos mediastínicos. El 54,48% de los pacientes eran hombres y la edad promedio fue de 63,75 años (rango, 20 a 88 años). Respecto a las lesiones ganglionares, el promedio fue de 15,03 mm y 90 lesiones fueron menores a 10,0 mm. El resumen de las características demográficas y de las lesiones de los pacientes incluidos en este estudio se reporta en la Tabla 1.

Respecto a la ubicación de las lesiones, el 40,96% se encontró en región paratraqueal superior o inferior, un 27,96% en región hiliar, el 26,55% en región subcarinal y el 4,53% en regiones interlobar, lobar y subsegmentaria. Dentro de las características ultrasonográficas de los linfonodos, el 35% presentó forma oval, un 16,6% presentó forma triangular y el 51,41% presentó márgenes regulares. El resumen de la ubicación según las estaciones ganglionares y el resumen del rendimiento diagnóstico se presentan en las Tablas 2 y 3.

El resultado diagnóstico del estudio mediante EBUS-TBNA mostró una sensibilidad del 91,17%, una especificidad del 100,0%, un valor predictivo positivo del 100,0% y un valor predictivo negativo del 92,9%. Finalmente, el cálculo de *likelihood ratio* para un resultado diagnóstico positivo fue de 93,9 y para un resultado diagnóstico negativo fue de 0,06.

Al analizar el rendimiento diagnóstico de EBUS mediante el tamaño de la lesión, el resultado de 1/90 biopsias fue falso negativo en aquellas lesiones menores de 10 mm, obteniendo un 90,0% de sensibilidad y un 100,0% de especificidad para este grupo, mientras que en aquellas mayores de 10 mm el rendimiento fue del 91,25%.

El diagnóstico definitivo se obtuvo mediante EBUS-TBNA en 164 casos, el uso de técnicas quirúrgicas fue diagnóstico definitivo en 15 casos y el seguimiento radiológico, en 175 casos. De los procedimientos mediante EBUS-TBNA que resultaron negativos, 15 correspondieron a falsos negativos (adenocarcinoma pulmonar, en 11; neoplasia escamosa, en 4).

Del total de lesiones pulmonares con diagnóstico mediante algún método, 170 lesiones resultaron ser compatibles con cáncer pulmonar, mientras que 9 lesiones fueron de etiología benigna. La prevalencia del cáncer pulmonar en nuestra serie fue del 48,02%. El resumen de los resultados histológicos se reporta en la Tabla 4.

Finalmente, en nuestra serie encontramos un episodio de neumomediastino en relación al procedimiento, posterior a una biopsia obtenida en la región pretraqueal, como parte de estudio de linfonodo mediastínico; el manejo de esta

Tabla 1 - Características demográficas y tamaños de los linfonodos de los pacientes incluidos en el estudio (N = 145).

Características	n	%
Femeninos	66	45,51
Masculinos	79	54,48
Edad promedio, años	63,75	20-88 ^a
Total de biopsias	354	
Tamaño, mm		
<5	6	1,64
5-9	84	22,75
10-14	157	41,39
15-19	50	17,01
>20	57	17,21

^aRango.

Tabla 2 – Localización mediastínica de los linfonodos bajo la clasificación de la IASLC y resultado de las biopsias realizadas.

Localización	Muestras	Biopsias positivas	Biopsias negativas	Falsos negativos
1	1	1	0	0
2L	3	2	1	0
2R	11	7	4	1
4L	45	21	24	0
4R	85	37	48	6
7	94	44	50	5
10L	45	15	30	1
10R	54	17	37	2
11R	11	9	2	0
11L	2	0	2	0
12R	3	2	1	0
Total	354	155	199	15

IASLC: *International Association for the Study of Lung Cancer*.

Tabla 3 – Características ultrasonográficas de los linfonodos puncionados (N = 354) bajo EBUS para etapificación mediastínica.

Características	n	%
Forma		
Oval	124	35,02
Redonda	148	41,8
Triangular	59	16,66
Otra	23	6,49
Márgenes		
Regular	182	51,41
Irregular	172	48,58

EBUS: *endobronchial ultrasound*.

Tabla 4 – Resultados histológicos definitivos de las muestras obtenidas por EBUS-TBNA.

Resultados histológicos	%
Neoplasia (n = 170)	
Adenocarcinoma	69,41
Escamosa	18,82
Metástasis	1,76
Células pequeñas	7,64
Neuroendocrina	2,35
Linfoma no Hodgkin	-
Lesiones benignas (n = 9)	
Granuloma sarcoidótico	4,70
Granuloma tuberculoideo	11,1

EBUS-TBNA: *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*.

complicación fue médico, sin complicaciones mayores, con una estadía hospitalaria de 2 días.

Discusión

El estudio de las lesiones pulmonares mediante técnicas mínimamente invasivas tiene un rol

cada vez más relevante, a medida que se logran mejorar los rendimientos diagnósticos. EBUS se ha utilizado como un método que permite guiar la TBNA de manera confiable y segura hasta la lesión pulmonar. Metodológicamente, los estudios que analizan el rendimiento diagnóstico de lesiones pulmonares sugerentes de cáncer o neoplasia no cuentan con la aplicación del estándar de referencia a todos los procedimientos con histología positiva para neoplasia. Esto se debe principalmente a que resulta complejo realizar una nueva cirugía diagnóstica a pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar.

Otra aplicación de EBUS-TBNA es la capacidad de etapificar cáncer pulmonar en el mediastino, dado principalmente al fácil acceso hacia la mayoría de las estaciones ganglionares, siendo las estaciones 5, 6, 8 y 9 de la clasificación ganglionar de la IASLC como aquellas que no es posible obtener muestra histológica o citológica mediante esta técnica; en estos casos se puede complementar la técnica con endoscopia guiada por ultrasonido.⁽⁸⁾ Sin embargo, el rendimiento de esta técnica disminuye significativamente en lesiones pulmonares ubicadas en la periferia.^(3,8)

El rendimiento diagnóstico de la etapificación mediastínica mediante EBUS-TBNA es alto, con sensibilidad reportada de aproximadamente un 90% y especificidad del 100%. En un estudio clínico randomizado recientemente publicado,⁽⁹⁾ se comparó el rendimiento de EBUS-TBNA como primera alternativa mínimamente invasiva para etapificación y diagnóstico del cáncer pulmonar en lesiones adyacentes a la vía aérea central con el de las técnicas habituales. El grupo randomizado a EBUS-TBNA presentó una disminución de

toracotomías innecesarias y de complicaciones y una disminución en el tiempo necesario para confirmar o descartar el diagnóstico de cáncer pulmonar y tomar decisiones terapéuticas. En ese estudio, EBUS-TBNA presentó una sensibilidad del 92% y especificidad del 100%.

En nuestra serie el rendimiento diagnóstico de EBUS-TBNA fue alto, especialmente porque la totalidad de las lesiones se ubicaban en la vía aérea central, con lesiones visualizadas al EBUS. Se evaluó el rendimiento y se observó que, en aquellas lesiones pequeñas (menores de 10 mm), el rendimiento seguía siendo bueno. Este hallazgo es una contribución en el enfoque del estudio del nódulo pulmonar solitario o linfonodos entre 5 y 10 mm, dado que lesiones menores de 7 mm no son vistas en estudios con imágenes como tomografía por emisión de positrones-TC, mientras que, mediante el uso de ultrasonido, estas pueden ser encontradas y sometidas a aspiración transbronquial con un rendimiento diagnóstico por sobre el 90%.

Tedde et al.,⁽¹⁰⁾ única referencia suramericana de esta técnica, incluyeron 50 pacientes con un total de 201 biopsias en 81 linfonodos o masas mediastínicas mediante EBUS-TBNA para diagnóstico y etapificación. En esa serie, en el 57% de los pacientes en los que el procedimiento fue diagnóstico, se confirmó el diagnóstico de neoplasia. Un punto negativo en ese estudio fue que, en 13 de los 50 pacientes, la citología no fue óptima para el estudio anatomopatológico.

Respecto a las complicaciones asociadas a EBUS-TBNA, estas son escasas y por lo general menores. En nuestra serie reportamos un caso de neumomediastino, complicación reportada con una tasa menor al 1%, sin otra complicación mayor y de manejo médico. En la literatura, las complicaciones son infrecuentes, siendo el sangrado autolimitado el que se reporta en menos del 5% de los procedimientos, mientras que la tasa de neumotórax es del 1% y sin presentar eventos fatales, similar a lo encontrado en nuestra serie.^(8,11)

Este estudio presenta algunas debilidades. En primer lugar, el diseño del estudio: el protocolo de procedimiento de estudios de rendimiento diagnóstico debe ser realizado en base a las recomendaciones STARD *statement*.⁽¹²⁾ En este caso, aquellos procedimientos diagnósticos que fueron positivos mediante histología para cáncer pulmonar no fueron confirmados con

biopsia o histología mediante el *gold standard* (cirugía), por lo que no es posible establecer la proporción de falsos positivos; sin embargo, y dado que el resultado histológico positivo para neoplasia es confirmatorio, no debe ser una variable confundente. En segundo lugar, en nuestra serie se obtuvo una prevalencia menor a la reportada en otras series para cáncer pulmonar, donde se reportan cifras entre el 70-75% de prevalencia. En tercer lugar, este estudio fue realizado en un centro, con el mismo operador; el rendimiento diagnóstico es una variable que es dependiente de la curva de aprendizaje, lo que puede reducir la aplicabilidad en otros centros con menos experiencia en EBUS-TBNA.

Como conclusión, EBUS-TBNA es una herramienta diagnóstica con un alto rendimiento diagnóstico, con pocas complicaciones asociadas y debe ser considerada una alternativa en la etapificación ganglionar mediastínica en pacientes con cáncer pulmonar, en especial el cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Referencias

1. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e142S-65S.
2. Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D; American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest*. 2003;123(5):1693-717. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.5.1693>
3. Anantham D, Koh MS, Ernst A. Endobronchial ultrasound. *Respir Med*. 2009;103(10):1406-14. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2009.04.010>
4. Dincer HE. Linear EBUS in staging non-small cell lung cancer and diagnosing benign diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2013;20(1):66-76. <http://dx.doi.org/10.1097/LBR.0b013e31827d1514>
5. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009;45(8):1389-96. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>
6. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-77. <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
7. Tanoue LT, Dettlerbeck FC. New TNM classification for non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(4):413-23. <http://dx.doi.org/10.1586/era.09.11>
8. Vilmann P, Puri R. The complete "medical" mediastinoscopy (EUS-FNA + EBUS-TBNA). *Minerva Med*. 2007;98(4):331-8.

9. Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al.; Lung-BOOST trial investigators. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):282-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00029-6](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00029-6)
10. Tedde ML, Figueiredo VR, Terra RM, Minamoto H, Jatene FB. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of mediastinal lymphadenopathy: initial experience in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2012;38(1):33-40.
11. von Bartheld MB, van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respiration.* 2014;87(4):343-51. <http://dx.doi.org/10.1159/000357066>
12. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2003;138(1):W1-12. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00010>