



**VNiVERSIDAD  
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

INFLUENCIA DE LA ESTADIFICACIÓN MULTIDISCIPLINAR  
MEDIANTE ECOBRONCOSCOPIA-ECOENDOSCOPIA EN EL  
CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO CON MEDIASTINO  
RADIOLÓGICAMENTE NORMAL

**Marco López Zubizarreta**



**Salamanca, Marzo 2020**



Bajo la dirección de la Doctora:

**M<sup>a</sup> Rosa Cordovilla Pérez**



Dra. Dña. M<sup>a</sup> Rosa Cordovilla Pérez, Profesora Asociada de Ciencias de la Salud del Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca y Médico Adjunto del Servicio de Neumología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca.

#### CERTIFICA

Que la presente Tesis para optar al grado de Doctor, titulada “Influencia de la estadificación multidisciplinar mediante ecobroncoscopia-ecoendoscopia en el cáncer de pulmón no microcítico con mediastino radiológicamente normal”, que presenta el licenciado en Medicina Don Marco López Zubizarreta ha sido realizada en el Departamento de Medicina de la Universidad de Salamanca bajo mi dirección, reúne a mi juicio, originalidad y contenidos suficientes y cumple todos los criterios exigidos para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Considerando que constituye un trabajo de Tesis, autorizo su presentación ante la Comisión del Tercer Ciclo de la Universidad de Salamanca.

Y para que así conste, a los efectos oportunos, firmo la presente en Salamanca a veinte de febrero de dos mil veinte.

Fdo. Dra. Dña. M<sup>a</sup> Rosa Cordovilla Pérez



# ÍNDICE GENERAL





Índice general.....	7
Índice de tablas .....	15
Índice de figuras.....	21
Índice de abreviaturas .....	25
Agradecimientos .....	31
Prólogo .....	35
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>39</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA .....</b>	<b>40</b>
<b>1.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA.....</b>	<b>42</b>
<b>1.3. CLASIFICACIÓN TNM .....</b>	<b>45</b>
<b>1.4. TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA.....</b>	<b>48</b>
<b>1.5. ESTADIFICACIÓN.....</b>	<b>52</b>
<b>1.5.1. Importancia de la estadificación.....</b>	<b>52</b>
<b>1.5.2. Técnicas de estadificación.....</b>	<b>53</b>
<b>1.5.2.1. No invasivas .....</b>	<b>53</b>
<b>1.5.2.2. Invasivas.....</b>	<b>61</b>
<b>1.5.2.2.1. Secuencia de estadificación.....</b>	<b>62</b>
<b>1.5.2.2.2. Indicaciones de estadificación.....</b>	<b>65</b>
<b>1.5.2.2.3. Métodos de estadificación invasiva .....</b>	<b>66</b>
<b>1.5.2.2.4. Aspectos técnicos en la estadificación mediante técnicas de                 punción .....</b>	<b>74</b>
<b>1.5.3. Algoritmo de estadificación .....</b>	<b>76</b>
<b>1.5.4. Estadificación del paciente con mediastino radiológicamente normal .....</b>	<b>77</b>
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>81</b>
<b>2.1. HIPÓTESIS .....</b>	<b>83</b>
<b>2.2. OBJETIVO PRINCIPAL.....</b>	<b>83</b>

2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	83
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>85</b>
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	87
3.2. POBLACIÓN.....	87
3.3. PROCEDIMIENTO .....	88
3.4. ESTUDIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA.....	90
3.5. VARIABLES ESTUDIADAS .....	90
3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	94
3.6.1. Variables cualitativas .....	94
3.6.2. Variables cuantitativas.....	94
3.6.3. Relación entre variables cualitativas y cuantitativas.....	94
3.6.4. Concordancia entre variables .....	94
3.6.5. Parámetros de precisión de las pruebas .....	95
3.6.6. Cálculos adicionales de las pruebas.....	96
3.6.6.1. Nomograma de Fagan .....	96
3.6.6.2. Curva ROC .....	96
3.6.6.3. NNT y RAR .....	97
3.7. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA .....	97
3.8. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES .....	97
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>99</b>
<b>VARIABLES ANALIZADAS EN EL GRUPO DE MEDIASTINO NORMAL (GRUPO A)....</b>	<b>103</b>
4.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS .....	103
4.1.1. Sexo.....	103
4.1.2. Edad .....	104
4.1.3. Lado del tumor .....	104
4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO.....	105

4.2.1. Pacientes sometidos a EBUS-EUS .....	105
4.2.2. Regiones puncionadas.....	106
4.2.3. Tamaño medio de las adenopatías.....	106
4.2.4. Captación de las adenopatías (SUV máximo).....	107
4.2.5. Número de punciones por paciente .....	108
4.2.6. Citólogo en sala o ROSE.....	108
4.2.7. Sedación.....	110
4.2.8. Tolerancia .....	111
4.2.9. Complicaciones.....	111
<b>4.3. RESULTADOS DE LOS PROCEDIMIENTOS.....</b>	<b>112</b>
4.3.1. Punciones por EBUS .....	112
4.3.2. Punciones por EUS.....	113
4.3.3. Punciones por EBUS-EUS.....	113
4.3.4. Resultados definitivos tras la prueba de confirmación .....	115
4.3.4.1. Prevalencia global.....	115
4.3.4.2. Prevalencia por grupos.....	115
4.3.5. Método de confirmación (Figura 27) .....	115
4.3.5.1. Cirugía .....	115
4.3.5.2. Mediastinoscopia .....	116
4.3.5.3. Ninguno.....	116
<b>VARIABLES ANALIZADAS EN TODOS LOS PACIENTES .....</b>	<b>116</b>
<b>4.4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA .....</b>	<b>116</b>
4.4.1. Prueba EBUS.....	116
4.4.1.1. Mediastino normal, grupo A .....	116
4.4.1.2. Mediastino patológico, grupo B.....	117
4.4.1.3. Muestra global.....	118

4.4.1.4. Nomogramas de Fagan en EBUS .....	119
4.4.2. Prueba EBUS-EUS.....	120
4.4.2.1. Mediastino normal, grupo A .....	120
4.4.2.2. Mediastino patológico, grupo B.....	121
4.4.2.3. Muestra global.....	122
4.4.2.4. Nomogramas de Fagan en EBUS-EUS .....	123
4.5. AUMENTO DEL NÚMERO DE DIAGNÓSTICOS POR LA PRUEBA COMBINADA	124
4.5.1. Diagnósticos exclusivos por EUS.....	124
4.5.1.1. Mediastino normal, grupo A .....	124
4.5.1.2. Mediastino patológico, grupo B.....	125
4.5.1.3. Muestra global.....	126
4.5.2. Cambio de estadificación por EUS .....	126
4.6. ANÁLISIS DE NNT Y RAR .....	127
4.6.1. Mediastino normal.....	127
4.6.2. Mediastino patológico .....	127
4.6.3. Muestra global.....	128
4.7. CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA .....	128
4.8. RESUMEN.....	129
V. DISCUSIÓN .....	133
5.1. INTERÉS DEL TEMA.....	135
5.2. METODOLOGÍA.....	137
5.2.1. Población incluida .....	137
5.2.2. Procedimiento .....	138
5.2.2.1. Uso de EUS convencional VS EUSb.....	138
5.2.2.2. ROSE .....	139
5.2.2.3. Tolerancia, complicaciones y sedación .....	140

<b>5.3. INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b> .....	141
<b>5.3.1. Discusión del objetivo principal</b> .....	141
<b>5.3.2. Discusión de los objetivos secundarios</b> .....	144
<b>5.3.2.1. Prevalencia de enfermedad mediastínica</b> .....	144
<b>5.3.2.2. Realización de mediastinoscopia</b> .....	145
<b>5.3.2.3. Curvas COR para tamaño y SUV de las adenopatías</b> .....	146
<b>5.3.2.4. NNT, RAR y nomograma de Fagan</b> .....	147
<b>5.3.2.5. Concordancia</b> .....	148
<b>5.3.2.6. Falsos negativos</b> .....	149
<b>5.4. RESUMEN</b> .....	150
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	153
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	157
<b>VIII. NOTAS</b> .....	175



## **ÍNDICE DE TABLAS**





<b>Tabla 1. Resumen de la clasificación histológica de tumores según OMS 2015 .....</b>	<b>44</b>
<b>Tabla 2. Descriptor T de la 8ª clasificación de TNM. Adaptada de Detterbeck et al... 46</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 3. Descriptor N de la 8ª clasificación de TNM .....</b>	<b>46</b>
<b>Tabla 4. Descriptor M de la 8ª clasificación de TNM .....</b>	<b>47</b>
<b>Tabla 5. Estadios según clasificación TNM.....</b>	<b>47</b>
<b>Tabla 6. Comparación de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en las pruebas .....</b>	<b>61</b>
<b>Tabla 7. Metaanálisis publicados de EBUS con sensibilidad y LR - .....</b>	<b>66</b>
<b>Tabla 8. Metaanálisis publicados de EUS.....</b>	<b>68</b>
<b>Tabla 9. Metaanálisis publicados de EBUS-EUS.....</b>	<b>71</b>
<b>Tabla 10. Sensibilidad de EBUS-EUS en pacientes con mediastino radiológicamente normal .....</b>	<b>79</b>
<b>Tabla 11. Grados de acuerdo en función del índice Kappa .....</b>	<b>95</b>
<b>Tabla 12. Distribución de pacientes según afectación radiológica del mediastino ..</b>	<b>102</b>
<b>Tabla 13. Distribución de pacientes según enfermedad mediastínica y sexo .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabla 14. Distribución de pacientes según enfermedad mediastínica y edad .....</b>	<b>104</b>
<b>Tabla 15. Distribución de pacientes según enfermedad mediastínica y lado del tumor .....</b>	<b>105</b>
<b>Tabla 16. Datos de variables relacionadas con el procedimiento .....</b>	<b>108</b>
<b>Tabla 17. Resultado de ROSE en las punciones por EBUS-EUS.....</b>	<b>109</b>
<b>Tabla 18. Distribución de complicaciones en ambas pruebas.....</b>	<b>111</b>
<b>Tabla 19. Distribución de complicaciones según la prueba .....</b>	<b>112</b>
<b>Tabla 20. Falsos negativos del EBUS.....</b>	<b>113</b>
<b>Tabla 21. Resultados en las diferentes técnicas .....</b>	<b>114</b>
<b>Tabla 22. Prevalencias N2-N3 en el grupo completo y por grupos.....</b>	<b>115</b>

Tabla 23. “2x2” para EBUS respecto a <i>gold</i> estándar en el grupo A.....	116
Tabla 24. Estadísticos de precisión de EBUS en el grupo A .....	117
Tabla 25. “2x2” para EBUS respecto a <i>gold</i> estándar en el grupo B .....	117
Tabla 26. Estadísticos de precisión de EBUS en el grupo B .....	118
Tabla 27. “2x2” para EBUS respecto a <i>gold</i> estándar en la muestra global .....	118
Tabla 28. Estadísticos de precisión de EBUS en la muestra global .....	119
Tabla 29. Estadísticos de mayor interés en los diferentes grupos para la prueba EBUS .....	120
Tabla 30. “2x2” para EBUS-EUS respecto a <i>gold</i> estándar en el grupo A.....	120
Tabla 31. Estadísticos de precisión de EBUS-EUS en el grupo A .....	121
Tabla 32. “2x2” para EBUS-EUS respecto a <i>gold</i> estándar en el grupo B .....	121
Tabla 33. Estadísticos de precisión de EBUS-EUS en el grupo B .....	122
Tabla 34. 2x2” para EBUS-EUS respecto a <i>gold</i> estándar en la muestra global.....	122
Tabla 35. Estadísticos de precisión de EBUS-EUS en la muestra global .....	123
Tabla 36. Estadísticos de mayor interés en los diferentes grupos para la prueba EBUS-EUS .....	124
Tabla 37. Diagnósticos realizados únicamente por EUS .....	124
Tabla 38. Aumento de sensibilidad y precisión en la prueba combinada en el grupo A .....	125
Tabla 39. Pacientes con enfermedad mediastínica detectados por las diferentes pruebas en el grupo A.....	125
Tabla 40. Aumento de sensibilidad y precisión en la prueba combinada en el grupo B .....	126
Tabla 41. Cambios de estadificación por EUS.....	127
Tabla 42. Aumento en el número de pacientes detectados por el EUS .....	127

<b>Tabla 43. Reducciones de riesgo al realizar la prueba EBUS-EUS en los grupos.....</b>	<b>128</b>
<b>Tabla 44. Acuerdo entre EBUS y EBUS-EUS con el <i>gold</i> estándar en los grupos.....</b>	<b>128</b>
<b>Tabla 45. Precisión de las pruebas en mediastino normal, patológico y global .....</b>	<b>129</b>
<b>Tabla 46. Mejoría de valores de precisión en el grupo de pacientes con mediastino normal .....</b>	<b>130</b>



## **ÍNDICE DE FIGURAS**



<b>Figura 1. Incidencia de cáncer en España en 2018. Adaptada de Globocan 2018 .....</b>	<b>41</b>
<b>Figura 2. Curvas de supervivencia del CPNM en la 7ª edición de TNM (parte A) y 8ª edición de TNM (parte B). Tomada de Goldstraw et al .....</b>	<b>49</b>
<b>Figura 3. Tumor en el lóbulo superior derecho .....</b>	<b>53</b>
<b>Figura 4. Tumor con amplia infiltración mediastínica en la TC axial.....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 5. Adenopatía en la región 4R en contexto de cáncer de pulmón .....</b>	<b>55</b>
<b>Figura 6. Tumor central en el lóbulo superior izquierdo.....</b>	<b>56</b>
<b>Figura 7. Tumor periférico en el lóbulo inferior derecho.....</b>	<b>57</b>
<b>Figura 8. Imágenes de PET-TC y PET con captación patológica a nivel de lóbulo superior izquierdo y en adenopatías 4L y 10L por CB.....</b>	<b>58</b>
<b>Figura 9. Resonancia magnética con tumor en el lóbulo superior izquierdo .....</b>	<b>61</b>
<b>Figura 10. Regiones alcanzables por EBUS, EUS y ambas pruebas. Adaptado de Vilmann ERS 2015 .....</b>	<b>63</b>
<b>Figura 11. Punción de adenopatía mediante EBUS .....</b>	<b>67</b>
<b>Figura 12. Adenopatía y estructuras vasculares en visión por ecoendoscopia .....</b>	<b>68</b>
<b>Figura 13. Algoritmo de estadificación de CPNM. Adaptada de Manual SEPAR de Neumología y Cirugía Torácica .....</b>	<b>76</b>
<b>Figura 14. Tablas “2x2” y fórmulas habituales .....</b>	<b>96</b>
<b>Figura 15. <i>Flow chart</i> del estudio .....</b>	<b>101</b>
<b>Figura 16. Número de pruebas anuales durante el estudio .....</b>	<b>102</b>
<b>Figura 17. Distribución en grupos de mediastino normal .....</b>	<b>103</b>
<b>Figura 18. Distribución por sexo en el mediastino normal .....</b>	<b>103</b>
<b>Figura 19. Localización del tumor en los pacientes con mediastino normal .....</b>	<b>104</b>
<b>Figura 20. Disponibilidad de ROSE y resultados del EBUS.....</b>	<b>105</b>

<b>Figura 21. Regiones puncionadas .....</b>	<b>106</b>
<b>Figura 22. Curva COR para tamaño de adenopatías .....</b>	<b>107</b>
<b>Figura 23. Curva COR para SUV de adenopatías.....</b>	<b>108</b>
<b>Figura 24. Concordancia entre ROSE y diagnóstico final de EBUS-EUS .....</b>	<b>109</b>
<b>Figura 25. Distribución de tipos de sedación en mediastino normal.....</b>	<b>110</b>
<b>Figura 26. Tipos de sedación en las diferentes pruebas .....</b>	<b>111</b>
<b>Figura 27. Resultados de EBUS-EUS de los pacientes con mediastino normal .....</b>	<b>114</b>
<b>Figura 28. Nomogramas de Fagan en EBUS para mediastino normal, mediastino patológico y muestra global respectivamente .....</b>	<b>119</b>
<b>Figura 29. Nomogramas de Fagan en EBUS-EUS para mediastino normal, mediastino patológico y muestra global respectivamente .....</b>	<b>123</b>
<b>Figura 30. Mejoría de sensibilidad, validez y VPN en el grupo A con la exploración combinada EBUS-EUS .....</b>	<b>130</b>
<b>Figura 31. Reducción de falsos negativos en el grupo A con la exploración combinada EBUS-EUS .....</b>	<b>131</b>



## **ÍNDICE DE ABREVIATURAS**



**ACCP: American College of Chest Physicians**

**ACTS: American College of Thoracic Surgeons**

**ALK: Kinasa del linfoma anapásico**

**ATS: American Thoracic Society**

**CAUSA: Complejo Asistencial Universitario de Salamanca**

**CB: Carcinoma broncogénico**

**CK5: Citoqueratina 5**

**CK6: Citoqueratina 6**

**CPNM NOS: Carcinoma pulmonar no microcítico no especificado de otro modo**

**CPNM: Carcinoma pulmonar no microcítico**

**E: Especificidad**

**EBUS: Ecobroncoscopia**

***EGFR*: Receptor del factor de crecimiento epidérmico**

**ERS: European Respiratory Society**

**Escala ECOG: Escala del Eastern Cooperative Oncology Group**

**ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy**

**ESTS: European Society of Thoracic Surgeons**

**EUS: Ecoendoscopia**

**EUSb: Ecoendoscopia realizada con ecobroncoscopio**

**FDG: Fluorodesoxiglucosa**

**FN: Falsos negativos**

**GPC: Guías práctica clínica**

**IARC: International Agency for Research on Cancer**

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

**IY: Índice de Youden**

**LR -: cociente de probabilidades negativo**

**LR +: cociente de probabilidades positivo**

**NNT: Número de procedimientos necesarios para detectar un caso**

**OMS: Organización Mundial de la Salud**

***PD-L1*: Ligando 1 del receptor de muerte programada**

**PET: Tomografía de emisión positrones**

**PET-TC: Tomografía de emisión de positrones asociada a TC**

**PTB: Punción transbronquial**

**PTB-EBUS: Punción transbronquial guiada por ecobroncoscopia**

**PTB-EUS: Punción transbronquial guiada por ecoendoscopia**

**QT: Quimioterapia**

**RM: Resonancia magnética**

***ROS1*: Kinasa del osteosarcoma de rata**

**ROSE: Presencia de patólogo en sala**

**RTT: Radioterapia torácica**

**S: Sensibilidad**

**SBRT: Radioterapia estereotáxica corporal**

**SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica**

**SUV: Valor de captación estándar**

**TAC: Tomografía axial computarizada**

**TEMLA: Linfadenectomía mediastínica extendida vía transcervical**

**TTF-1: Factor de transcripción tiroideo 1**

**VAMLA: Linfadenectomía por mediastinoscopia**

**VOS: Videothoracoscopic Operative Staging**

**VPN: Valor predictivo negativo**

**VPP: Valor predictivo positivo**



## **AGRADECIMIENTOS**





Cuando se emprende un camino o una misión que se antoja difícil, siempre es recomendable apoyarse en aquellos que te quieren y te han ayudado previamente.

Esta tesis no hubiera salido adelante sin el apoyo de mi tutora y directora. Gracias Rosa por exigirme al máximo, apoyarme cuando me desanimé y por la gran “multitarea” que has llevado a cabo este tiempo. Todos sabemos que no es fácil compaginar labor asistencial, investigadora y familiar y más con las situaciones que se han dado últimamente. Sabes que siempre serás mi tutora.

También quiero dar las gracias a todos los compañeros de la Unidad de Broncoscopias. Sin ellos la elaboración de este trabajo hubiera sido imposible. Gracias a Manuel, María José, Fran, Miguel, Juan, etc. Por supuesto gracias también a Ricardo y Marta por vuestro tiempo y ayuda para manejar los datos.

No me olvido tampoco de toda la gente que ha trabajado conmigo durante este tiempo. Gracias a los compañeros de Salamanca, Madrid y por supuesto Ávila.

Y finalmente dar gracias a la gente que siempre está ahí para ayudarme. Gracias a mis amigos, a ti Virginia y por supuesto, a mis padres.

¡Gracias!



## **PRÓLOGO**



En los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), las guías de práctica clínica recomiendan realizar estadificación mediastínica mediante técnicas mínimamente invasivas con aguja, como la punción transbronquial ecoguiada mediante la ecografía endobronquial (EBUS) o esofágica (EUS). Estas técnicas tienen una rentabilidad comparable a la mediastinoscopia, considerada hasta el momento como el *gold estándar* [1–4]. En estudios recientes se ha demostrado mayor rentabilidad de la estadificación combinando EBUS y EUS en un solo procedimiento [5] respecto a realizar únicamente EBUS, y sólo se recomienda la mediastinoscopia cuando las técnicas de punción son negativas y persiste una alta probabilidad de malignidad tras la prueba[4,6–8].

Esta estrategia de estadificación combinada se refleja en todas las guías de práctica clínica para todos los pacientes con CPNM en los que está indicada la estadificación mediastínica, sin diferenciar entre pacientes con mediastino radiológicamente normal o patológico. Sin embargo, algunos autores cuestionan la necesidad de utilizar esta estrategia combinada en la estadificación de los pacientes con CPNM y mediastino radiológicamente normal, ya que la tasa de afectación mediastínica en regiones no accesibles al EBUS (regiones 8 y 9) sin afectación de las estaciones mediastínicas superiores es baja[9].

También existe controversia acerca de la rentabilidad de añadir al EBUS el EUS realizado por especialistas en Aparato Digestivo en este grupo de pacientes. De hecho, las guías recomiendan la realización de este por los propios neumólogos que realizan el EBUS[2].

Por otro lado, hay disparidad de datos respecto a la prevalencia de enfermedad metastásica en los pacientes sin afectación radiológica del mediastino, así como de la necesidad o no de realizar mediastinoscopia en estos casos después de las técnicas mínimamente invasivas si estas son negativas[2,10,11].

Con el objetivo de aclarar estos aspectos hemos realizado en nuestra Unidad el estudio que ha sido objeto de esta tesis doctoral.



# I. INTRODUCCIÓN





## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma broncogénico (CB) es una de las enfermedades con mayor mortalidad en el mundo y es, sin duda, la más letal en la esfera respiratoria. El carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) representa el 80% del total de los CB y su supervivencia a 5 años se encuentra en torno al 15%. La cirugía sigue siendo el tratamiento curativo de elección, y la supervivencia en este grupo supera ligeramente el 50% a 5 años. No obstante, solo alrededor del 25% de los pacientes con CPNM son candidatos a este tratamiento[12,13].

En 2017, el cáncer traqueal, bronquial y de pulmón tuvo una incidencia mundial de aproximadamente 2,2 millones de casos (1.468.000 hombres y 695.000 mujeres) y causó 1,9 millones de muertes[14].

En nuestro entorno socioeconómico europeo, hubo en 2018, 1,93 millones de muertes por cáncer, de las cuales el cáncer de mama fue el más frecuente con 523.000 fallecimientos, seguido del colorrectal con 500.00 muertes y el CB con 470.000[15]. En cuanto a la división por género, la previsión que se hizo para 2019 calculó 183.200 fallecimientos en hombres y 96.800 en mujeres, cifra que ya será la primera causa de muerte por cáncer en mujeres[16]. A nivel nacional, según *The Global Cancer Observatory*, los datos de 2018 indican que el CB fue el tercer cáncer en incidencia tras el carcinoma de mama y próstata, pero el más mortal, con aproximadamente 22.800 fallecimientos. Entre las mujeres españolas fue el cuarto en incidencia y el tercero en mortalidad[17] (Figura 1).

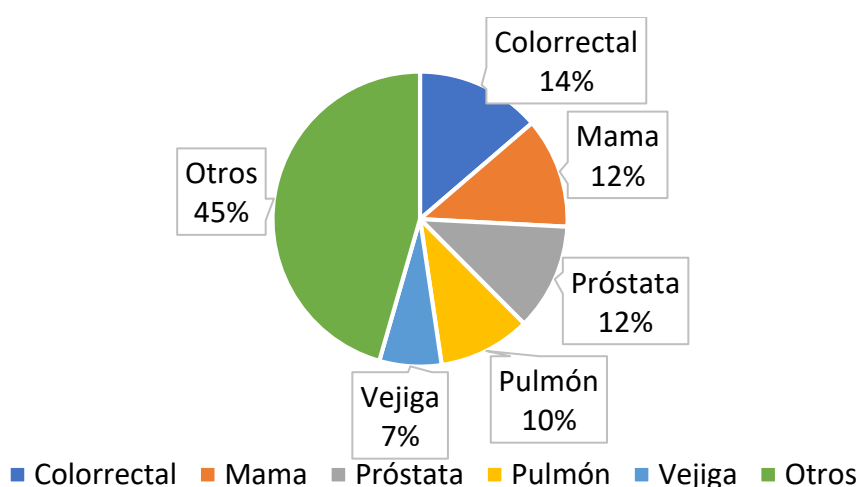


Figura 1. Incidencia de cáncer en España en 2018. Adaptada de Globocan 2018.

Es previsible que la mayor edad media de nuestra población condicione un aumento de casos de CB [18]. En contraposición, la disminución del hábito tabáquico que se comenzó a observar en varones en la década de los 80 [19] tenderá a reducir el número de casos, hecho que debiera empezar a apreciarse en breve. La inmigración también tendrá influencia sobre estos datos.

La importancia de los datos epidemiológicos es clave para entender el problema real que supone el CB y planificar las futuras actuaciones. Ante estos datos, las principales armas de las que disponemos son el control de los factores de riesgo, especialmente el tabaquismo, y la detección precoz mediante programas de cribado, que han demostrado una reducción de la mortalidad en pacientes de alto riesgo[20,21].

## 1.2. CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

La clasificación de los tumores broncopulmonares proporcionada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) nos aporta el estándar del diagnóstico de estos de forma histórica.

La primera clasificación de 1967, así como la de 1981 fueron redactadas para clasificar los tumores pulmonares. Posteriormente, la realizada en 1999 clasifica ya los tumores de pulmón y pleura y finalmente en 2004 se realiza la clasificación de los tumores de pulmón, pleura, timo y corazón, que es la que se utiliza en la actualidad. Familiarizarse con esta terminología es esencial para el clínico, ya que proporciona la base para el diagnóstico preciso del paciente y un manejo médico óptimo.

De hecho, la última actualización de la clasificación de la OMS del 2015 incorpora cambios muy significativos de interés clínico y anatomopatológico en el diagnóstico de los tumores torácicos y en su clasificación[22] (Tabla 1). Estos cambios han sido realizados por un grupo multidisciplinario de expertos con amplia representación internacional y basados en los avances clínicos, radiológicos, histológicos y genéticos del cáncer en la pasada década.

Algunos de los cambios más significativos en esta edición respecto a la del 2004 son los siguientes:

1. El uso de la inmunohistoquímica tanto en tumores resecados como en muestras pequeñas o citológicas.
2. Mayor énfasis en los estudios genéticos, especialmente en los test moleculares que ayudan a personalizar las estrategias de tratamiento en los pacientes con CB en estadios avanzados.
3. La nueva guía diagnóstica para biopsias pequeñas y muestras citológicas tal como propuso la clasificación de 2011 del IASLC/ATS/ERS, con un manejo diferente en la clasificación en las piezas quirúrgicas[23].
4. El enfoque totalmente diferente del adenocarcinoma de pulmón, basado de nuevo en la propuesta de la clasificación de 2011 del IASLC/ATS/ERS[24].
5. Se restringe el diagnóstico de carcinoma de células grandes a los tumores resecados sin morfología definida hacia adenocarcinoma o carcinoma escamoso ni perfil inmunohistoquímico concluyente, y se reclasifican los antiguos subtipos de carcinoma de células grandes en las diferentes categorías gracias a los nuevos autoanticuerpos.
6. Se reclasifica el carcinoma de células escamosas en queratinizante, no queratinizante y basaloide. Los tumores no queratinizantes y los basaloides precisan de inmunohistoquímica para confirmar la diferenciación escamosa y, en el caso de los últimos, distinguirlos del carcinoma neuroendocrino de célula grande.
7. Se agrupan todos los tumores neuroendocrinos en una sola categoría.

Tabla 1. Resumen de la clasificación histológica de tumores según OMS 2015.

<b>Clasificación histológica general de los tumores pulmón. OMS 2015.</b>	
<b>Resumen.</b>	
1. Tumores epiteliales	
	Adenocarcinoma
	Carcinoma escamoso
	Tumores neuroendocrinos
	Carcinoma de célula grande
	Carcinoma adenoescamoso
	Carcinomas sarcomatoides
	Carcinomas inclasificables y otros
	Tumor tipo glándula salival
	Papilomas
	Adenomas
2. Tumores mesenquimales	
3. Tumores linfohistiocíticos	
4. Tumores de origen ectópico	
5. Tumores metastásicos	

El carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) es el grupo al que pertenecen entre el 85-90% de los casos de CB[25].

Cuando se obtienen muestras en broncoscopia o biopsia quirúrgica que muestran hallazgos de adenocarcinoma o carcinoma de células grandes no siempre es necesario realizar inmunohistoquímica. Si no hay evidencia morfológica clara de adenocarcinoma o carcinoma de células escamosas, el tumor se clasifica como CPNM indiferenciado (NOS, no especificado de otro modo)[24].

La categoría de CPNM-NOS puede ser subdividida de acuerdo con los análisis de histoquímica, inmunohistoquímica o datos moleculares. Por ejemplo, el CPNM-NOS con inmunotinción positiva para factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1) o tinción de

mucina positiva y negativo para marcadores de carcinoma de células escamosas se clasifica como CPNM sugestivo de adenocarcinoma. Al contrario, el tumor que muestra reactividad para uno o más marcadores de carcinoma de células escamosas, como p40, citoqueratina 5 (CK5), citoqueratina 6 (CK6) o desmocolina 3, con anticuerpos de adenocarcinoma negativos, se clasifica como CPNM sugestivo de carcinoma de células escamosas. Si todos los marcadores son negativos, el tumor se clasifica como CPNM-NOS, aunque gracias a los anticuerpos desarrollados en los últimos años, este grupo se ha reducido considerablemente.

El descubrimiento de alteraciones oncogénicas subsidiarias de tratamiento lleva a la recomendación de incluir las determinaciones moleculares en la batería estándar de análisis para la correcta clasificación del CPNM. Esto incluye el estudio de mutaciones en el gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) y la mutación V600E del gen *BRAF*, buscar reordenamiento de genes que codifican la kinasa del linfoma anaplásico (*ALK*) y el osteosarcoma de rata (*ROS1*), y más recientemente la valoración por inmunohistoquímica del ligando 1 del receptor de la muerte programada (*PD-L1*). Actualmente, la mayoría de estas pruebas moleculares pueden realizarse en muestras pequeñas de biopsia y en muestras citológicas[24,26].

### 1.3. CLASIFICACIÓN TNM

El CPNM se clasifica según la clasificación del TNM elaborada por la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (*IASLC – International Association for the Study of Lung Cancer*), que se encuentra actualmente en su 8ª edición[27].

Esta clasificación se basa en el tamaño y características del tumor primario (indicador T), la afectación de ganglios linfáticos (indicador N) y las metástasis a distancia (indicador M). El componente N es el mejor marcador pronóstico de esta enfermedad en ausencia de metástasis a distancia e indica las estaciones ganglionares afectadas al diagnóstico. El indicador M muestra la presencia o ausencia de metástasis y puesto que el pronóstico depende del número y localización de éstas se subdivide en distintas categorías atendiendo a este aspecto.

A continuación, se muestra la 8ª edición de la clasificación TNM, adaptada de Detterbeck et al.[27] (Tabla 2, Tabla 3, Tabla 4).

Tabla 2. Descriptor T de la 8ª clasificación de TNM. Adaptada de Detterbeck et al.[27].

T: tumor primario		
<b>T0</b>		No hay evidencia de tumor primario
	Tis	Carcinoma in situ (Epd o Adc)
<b>T1</b>		Tumor ≤3 cm
	T1a (mi)	Adc mínimamente invasivo
	T1a	Tumor de extensión superficial en vías centrales
	T1a	Tumor ≤1 cm
	T1b	Tumor >1 pero ≤2 cm
	T1c	Tumor >2 pero ≤ 3 cm
<b>T2</b>		Tumor >3 pero ≤ 5 cm o tumor que:
		- Invade pleura visceral
		- Invade bronquio principal a cualquier distancia de carina pero sin invadir la misma
		- Se asocia a atelectasia que se extiende a la región hilar
	T2a	Tumor >3 pero ≤ 4 cm
	T2b	Tumor >4 pero ≤ 5cm
<b>T3</b>		Tumor >5 pero ≤ 7 cm o tumor que:
		- Invade pared torácica, pericardio, nervio frénico
		- Asociado con nódulo (s) tumoral (es) separado (s) en el mismo lóbulo que el tumor primario
<b>T4</b>		Tumor >7 o tumor que:
		- Invade mediastino, diafragma, corazón, grandes vasos, nervio laríngeo recurrente, carina, tráquea, esófago o médula
		- Asociado con nódulo (s) tumoral (es) separado (s)

Epd: epidermoide, Adc: adenocarcinoma.

Tabla 3. Descriptor N de la 8ª clasificación de TNM.

N: ganglios regionales	
<b>N0</b>	No hay metástasis en los ganglios regionales
<b>N1</b>	Hay metástasis en ganglios peribronquiales, hiliares y/o intrapulmonares ipsilaterales
<b>N2</b>	Hay metástasis en ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o en ganglios subcarínicos
<b>N3</b>	Hay metástasis en ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos, o supraclaviculares ipsi o contralaterales

Tabla 4. Descriptor M de la 8ª clasificación de TNM.

M: metástasis a distancia	
<b>M0</b>	No hay metástasis distantes
<b>M1a</b>	Nódulo (s) tumoral (es) en un lóbulo contralateral; tumor con nódulo (s) pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico maligno
<b>M1b</b>	Metástasis extratorácica única
<b>M1c</b>	Metástasis extratorácicas múltiples en uno o varios órganos

A partir de la clasificación TNM se realiza la agrupación por estadios que se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad (Tabla 5). La supervivencia disminuye según avanza el estadio. Así, para el estadio I la supervivencia a 5 años es de un 92% para aquellos pacientes IA1 y de un 68% para aquellos pacientes IB. En el estadio II la supervivencia se encuentra entre un 60-53% dependiendo del subgrupo. En el estadio III la supervivencia cae drásticamente hasta un 13% en el estadio IIIC y en el estadio IVB no hay supervivientes a los 5 años[27].

Tabla 5. Estadios según clasificación TNM.

Estadio			
<b>Estadio IA1</b>	T1a≤1	N0	M0
<b>Estadio IA2</b>	T1b>1-2	N0	M0
<b>Estadio IA3</b>	T1c> 2-3	N0	M0
<b>Estadio IB</b>	T2a Cent, Visc Pl	N0	M0
	T2a>3-4	N0	M0
<b>Estadio IIA</b>	T2b>4-5	N0	M0
<b>Estadio IIB</b>	T1-T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estadio IIIA</b>	T1-T2	N2	M0
	T3-T4	N1	M0
	T4	N0	M0
<b>Estadio IIIB</b>	T1-T2	N3	M0
	T3-T4	N2	M0
<b>Estadio IIIC</b>	T3-T4	N3	M0
<b>Estadio IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a contr Nod, M1a Disem, M1b única
<b>Estadio IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1c Multi

T2 Cent: bronquio principal, Visc Pl: pleura visceral, M1a contr Nod: nódulo en lóbulo contralateral, M1a Disem: nódulo o derrame pleural maligno.

#### 1.4. TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Actualmente la resección quirúrgica con disección ganglionar sistemática es la mejor opción de tratamiento con intención curativa. También existen otras como la radioterapia estereotáxica corporal (SBRT).

El problema principal para llevar a cabo resecciones quirúrgicas potencialmente curativas es con frecuencia el estadio avanzado en el que diagnosticamos el CB. Cuando el estadio es III o IV la cirugía ya no tiene beneficios para el paciente[28].

Desde el punto de vista quirúrgico, las ideas clave son el grado de resección necesario para la completa extirpación del tumor y el abordaje utilizado. Uno de los avances más importantes de la cirugía torácica en los últimos años es la videotoracoscopia, la cual permite realizar resecciones pulmonares con menor morbilidad[29].

Aquellos pacientes que no pueden someterse a cirugía tienen a su disposición tratamientos como la quimioterapia (QT), radioterapia torácica (RTT), combinaciones de ambas o nuevas modalidades de tratamiento médico como la inmunoterapia, que es actualmente uno de los campos con más avances en Oncología.

Todos los tratamientos que se lleven a cabo sin intención curativa irán encaminados a aumentar el período libre de enfermedad.

Cabe recordar que la estadificación del tumor es el factor pronóstico más importante para la supervivencia. En la literatura actual hay abundante información, pero las curvas de supervivencia publicadas en la octava edición de la clasificación TNM de la IASLC[30], son la principal referencia en este tema. En este artículo, se justifica la necesidad de realizar una nueva clasificación que sustituyera a la 7ª edición. Para la octava edición del TNM, se valoraron más de 100.000 pacientes enviados desde 46 centros en 19 países. Para la realización de esta nueva edición, el grupo de expertos sugirió una serie de cambios en el criterio “T” y en el “M. Una vez realizados los nuevos grupos y observando su supervivencia se establecieron los nuevos estadios. En la figura 2 podemos observar los cambios en estadios entre la séptima y octava edición, así como las supervivencias a 24, 48 y 72 meses.



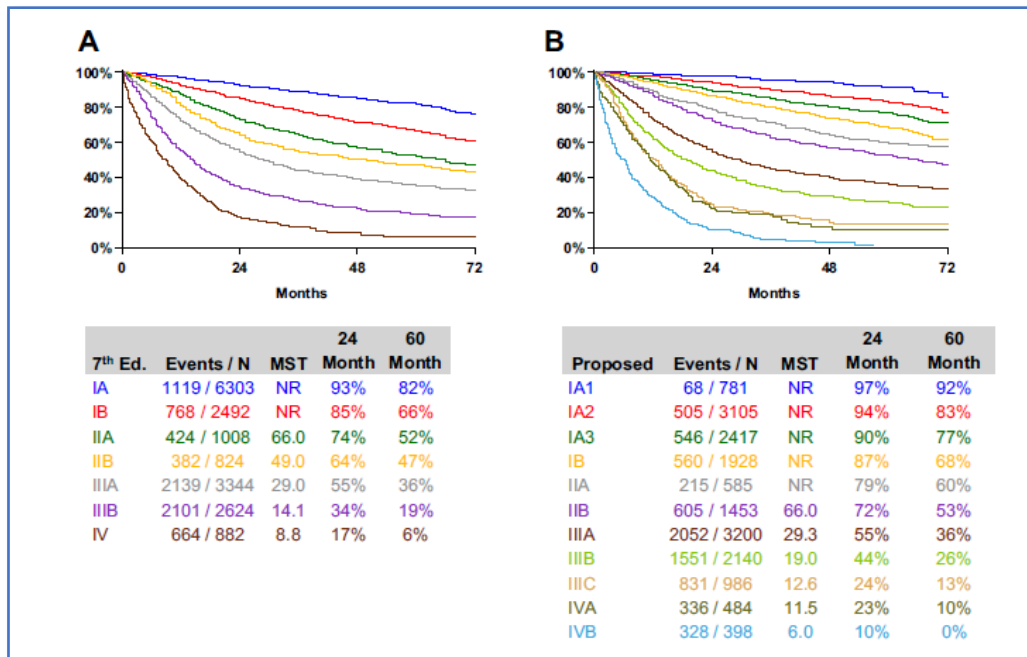


Figura 2. Curvas de supervivencia del CPNM en la 7ª edición de TNM (parte A) y 8ª edición de TNM (parte B). Tomada de Goldstraw et al.[30].

Desafortunadamente, incluso en el grupo de pacientes diagnosticados de CPNM en estadios tempranos, se da un riesgo importante de recurrencia y muerte a pesar de haberse realizado una resección quirúrgica con intención curativa. En este grupo de pacientes las tasas de supervivencia a 5 años varían entre el 30% y 60%. La recurrencia y la muerte ocurrirán en los paciente con estadio I hasta el 40%, el 66% con estadio II y el 75% con enfermedad en estadio IIIA[31,32]. Para el estadio IV la supervivencia a 5 años es muy baja, incluso no se observaron supervivientes en el estadio IVB. A pesar de esto, y con el aporte de la inmunoterapia, estos datos están cambiando. En el estudio de Lin et al.[33], se estudió la supervivencia a 5 años de pacientes estadio IV con adenocarcinoma y EGFR mutado. En aquellos tratados con gefinitib/erlotinib se observó un 14,6% de supervivientes a 5 años. Este estudio es una muestra del notable aumento de la supervivencia en el estadio IV producido por la entrada de la inmunoterapia en el tratamiento del CB.

Aun siendo la estadificación el factor pronóstico más importante, existen muchos otros. En una búsqueda bibliográfica realizada por Brundage et al.[34], entre los años 1990 y 1999, encontraron 900 artículos donde se citaban 169 factores pronósticos relacionados tanto con el tumor como con el huésped. Algunos de estos factores están

relacionados con el paciente, como la edad, *performance estatus*, comorbilidades, tabaco o sexo. Otros están relacionados con el propio tumor como son la histología, actividad metabólica, oncogenes y mutaciones, epigenética, proteómica, etc.

Con todos estos factores comentados que influyen en la supervivencia nos encontramos ante un problema complejo. Sin embargo, existen múltiples estudios que indican que la supervivencia global del CPNM se ha alargado para todos los estadios en los últimos años[35]. Estos cambios se atribuyen a la mejora de los tratamientos con una importante contribución de los tratamientos biológicos.

A continuación, comentamos los diferentes tratamientos por estadios.

### **Estadio I y II**

A los enfermos clasificados en los estadios I o II, sin contraindicaciones fundamentalmente cardiopulmonares para llevar a cabo una resección pulmonar, se les recomienda tratamiento quirúrgico. La lobectomía es actualmente la técnica estándar, aunque existen estudios en marcha para evaluar el verdadero papel que tienen en este campo las resecciones sublobares (segmentectomía o resección en cuña). En pacientes con tumores de hasta 5 cm de diámetro no operables, o que rechazan la cirugía, se les debe indicar radioterapia estereotáxica. En estas circunstancias, para neoplasias de mayor tamaño se ha de considerar el empleo de radioterapia convencional.

Aunque no está claro el efecto de la linfadenectomía mediastínica en estos estadios I y II se aconseja llevarla a cabo para asegurar, mediante anatomía patológica, que la resección tumoral ha sido adecuada[36].

### **Estadio III**

La enfermedad clasificada en el estadio III es, en la práctica, muy heterogénea y requiere una evaluación precisa por un comité de tumores, ya que el tratamiento en la mayoría de los casos va a ser multimodal.

En la 8ª edición TNM, el tumor clasificado T3 N1 se incluye en el estadio IIIA. Se aconseja realizar cirugía de resección y completarla si es posible, con linfadenectomía.

Posteriormente se recomienda administrar quimioterapia (QT) adyuvante de acuerdo con el planteamiento realizado en los estadios I y II N1.

### **Estadio IV sin alteraciones genéticas ni inmunológicas**

Los principales factores que influyen en la indicación del tratamiento son la presencia o ausencia de mutaciones genéticas o expresión de *PD-L1*, la histología escamosa frente a las restantes y la existencia de enfermedad metastásica muy limitada[37]. En este sentido, si tras una estadificación exhaustiva se comprueba la presencia de metástasis única cerebral o suprarrenal se pueden tratar con cirugía (o RT cerebral) y QT posteriormente.

En primera línea, si la expresión de *PD-L1* es  $\geq 50\%$  se utilizará pembrolizumab. Si no es así puede utilizarse combinaciones de pembrolizumab, atezolizumab, bevacizumab o pemetrexed con platinos.

En segunda línea podemos utilizar QT o IT: nivolumab, pemprolizumab, atezolizumab, docetaxel, pemetrexed, nintedanib, erlotinib o gemcitabina.

### **Estadio IV con alteraciones genéticas e inmunológicas**

Diversos estudios han demostrado que pacientes con determinadas mutaciones genéticas o una expresión significativa de *PD-L1* responden en mayor medida a tratamientos concretos. Estos pacientes obtienen mejorías importantes en términos de periodo libre de enfermedad o supervivencia global cuando se compara con el tratamiento quimioterápico estándar. Por este motivo se realizan sistemáticamente estudios genéticos e inmunológicos (*PD-L1*)[37].

Como se citó previamente uno de los principales motivos para el aumento de supervivencia del CPNM en los últimos años ha sido la inmunoterapia. Para el manejo de esta, se valoran alteraciones genéticas a nivel de *KRAS*, *EGFR*, *ALK*, *ROS-1*. También resulta importante medir la expresión inmunohistoquímica de *PD-L1* en las células tumorales, que cuando es superior al 50% indica el tratamiento con Pembrolizumab, el cual se mantiene hasta la aparición de toxicidad importante o progresión del tumor. No se aconseja indicar IT a pacientes afectados de una enfermedad autoinmune que requiera tratamiento supresor.

La realización de una estadificación sistemática, así como los nuevos avances en el tratamiento, ofrecen actualmente unas mejores perspectivas a estos pacientes.

## 1.5. ESTADIFICACIÓN

### 1.5.1. Importancia de la estadificación

La realización de una adecuada estadificación impacta directamente en el manejo y el pronóstico del paciente [1].

El primer paso debe ser determinar la extensión de enfermedad, es decir, valorar si el paciente tiene enfermedad metastásica o limitada al tórax. En ausencia de metástasis a distancia, la estadificación ganglionar mediastínica es el factor pronóstico más importante[38]. De ahí la necesidad de realizar una estadificación mediastínica precisa. Incluso se ha observado que la estrategia de estadificación influye en la supervivencia de los pacientes. Aquellos pacientes en los que se utiliza una estrategia de estadificación trimodal con tomografía computarizada (TC), tomografía por emisión de positrones fusionada con la TC (PET-TC) y métodos invasivos, tienen mayor supervivencia que aquellos en los que se utiliza una estrategia bimodal (TC y PET-TC) o incluso única (TC)[39].

Es deseable que el manejo inicial de un paciente con sospecha de cáncer de pulmón sea eficiente, rápido y accesible, y que esté centrado en el paciente. Por ello se recomienda realizar de forma concomitante el diagnóstico y la estadificación. Esto evita además procedimientos adicionales, siendo preferible realizar la biopsia en el lugar que determina la estadificación más avanzada[40].

La rapidez en la estadificación también es importante, ya que los resultados negativos conllevan un retraso en la instauración del tratamiento. Cuando el retraso es de 4 semanas la aparición de metástasis a distancia en TC o PET-TC tiene lugar en el 3% de los pacientes, y si es de 8 semanas alcanza al 13% de los pacientes no tratados. Por ello, debe considerarse una nueva estadificación en aquellos pacientes en los que el retraso en la estadificación sea de 4 a 8 semanas desde el diagnóstico[41].

Por lo tanto, la toma de decisiones basada en estadificaciones de dudosa calidad conllevará un tratamiento subóptimo y peores resultados. Así, al constituir la estadificación el factor pronóstico fundamental, debe realizarse siempre siguiendo las

guías actualizadas de práctica clínica y de una forma adaptada a nuestros pacientes[1,42].

## 1.5.2. Técnicas de estadificación

### 1.5.2.1. No invasivas

#### Radiografía de tórax

Suele ser la primera prueba realizada a un paciente con sospecha de CB. En ocasiones, la lesión es un hallazgo incidental al realizar la prueba con otro objetivo (Figura 3). Aunque no es una prueba precisa para la estadificación, hallazgos como la presencia de una masa *bulky*, un derrame pleural o la existencia de destrucción costal, puede hacer innecesario la realización de otras pruebas. Esto cobra mayor transcendencia en pacientes frágiles y con comorbilidad al no ser subsidiarios de tratamientos agresivos. A posteriori, se deben realizar otras pruebas de imagen y toma de muestras en el lugar menos molesto para el paciente[1].



Figura 3. Tumor en el lóbulo superior derecho.

## Tomografía computarizada de tórax

La tomografía computarizada de tórax (TC) en el contexto de la estadificación mediastínica nos aporta información sobre el tumor primario (marcador T) aunque esta información es limitada. Siempre debe realizarse en conjunto con el abdomen superior. La mayoría de los estudios se realizan con contraste intravenoso que resulta útil para distinguir estructuras vasculares de los ganglios.

En ocasiones es imposible distinguir la existencia de una infiltración de pared o infiltración mediastínica y será necesaria la realización de otras pruebas. Por ejemplo, Webb et al.[43], demostraron que la sensibilidad de la TC para establecer la infiltración de la pared torácica era del 62% y de entre el 60 y el 75% para la invasión mediastínica.

Para el marcador N, la TC también presenta importantes limitaciones. Existen problemas tanto de falsos negativos como de falsos positivos que serán incluso difíciles de resolver con la PET.

El criterio más extendido para considerar patológico un ganglio es un diámetro de eje menor superior a 10 mm en la TC axial, aunque en las guías SEPAR se define en 15 mm[3].

Según criterios de la TC, el “mediastino normal”, se define como la ausencia de ganglios linfáticos de tamaño patológico. Con una prevalencia de enfermedad ganglionar mediastínica del 30%, la sensibilidad, valor predictivo positivo, especificidad y valor predictivo negativo de la TC fueron 55%, 58%, 81% y 83% respectivamente[1] (Tabla 6).

No se debe olvidar que un importante número de adenopatías consideradas benignas en la TC, son finalmente malignas (20%) y al revés, las consideradas anormales son finalmente benignas (40%). Además, entre el 5% y el 15% de los pacientes T1N0 tienen afectación mediastínica en la cirugía[44]. Aunque la TC de tórax es imperfecta en la estadificación sigue siendo la técnica referencia para observar la anatomía del tórax y servir de guía para el muestreo si fuera necesario.

Las guías de la ACCP de 2013 distinguen 4 grupos por los hallazgos en la TC en relación con el tumor primario y el mediastino[1]:

- Grupo A: infiltración mediastínica. Pacientes que presentan un tumor voluminoso (“bulky”), localizado en el centro del tórax invadiendo con frecuencia el mediastino en el que existen adenopatías de gran tamaño, muchas veces difíciles de medir o distinguir de la propia masa tumoral (Figura 4).

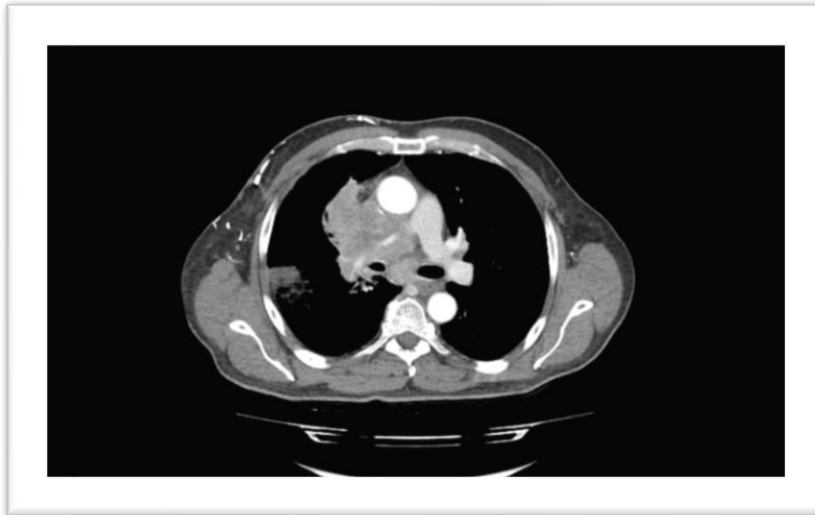


Figura 4. Tumor con amplia infiltración mediastínica en la TC axial.

- Grupo B: ganglios mediastínicos discretamente aumentados. Pacientes que presentan ganglios linfáticos mediastínicos con un diámetro transversal de 10 mm o más que pueden distinguirse claramente del tumor primario (Figura 5).

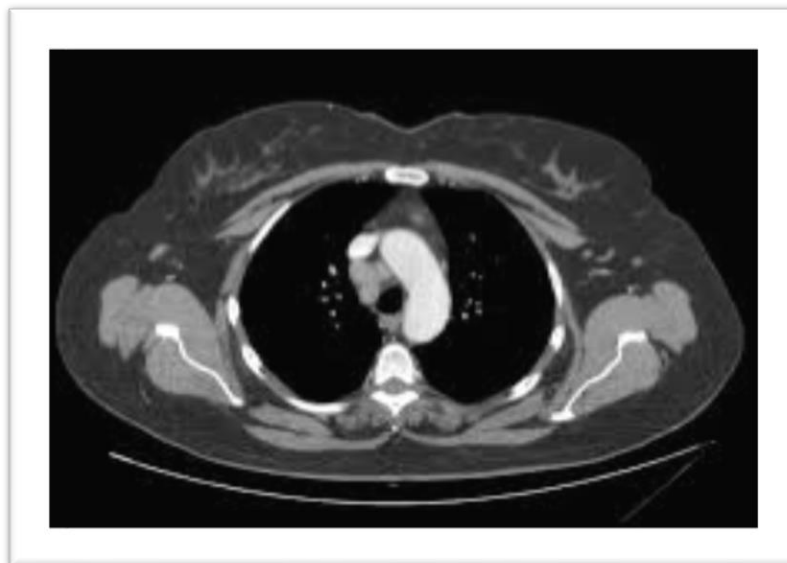


Figura 5. Adenopatía en la región 4R en el contexto de cáncer de pulmón.

- Grupo C: estadio II clínico o tumor central en estadio I. Son pacientes con tumores clasificados en estadio clínico I centrales, dentro del tercio proximal del hemitórax, o clasificados en estadio II en cualquier localización. Estos tendrán ganglios mediastínicos menores de 10 mm en su diámetro transversal o ganglios hiliares mayores de 10 mm de diámetro (N1) (Figura 6).



Figura 6. Tumor central en el lóbulo superior izquierdo.

- Grupo D: tumor periférico en estadio clínico I. Pacientes que presentan tumores periféricos (dentro de los dos tercios externos del hemitórax) en estadio I (diámetro hasta 4 cm), sin adenopatías mediastínicas. Si las hubiera en el hilio, deberían tener un diámetro menor de 10 mm (Figura 7).



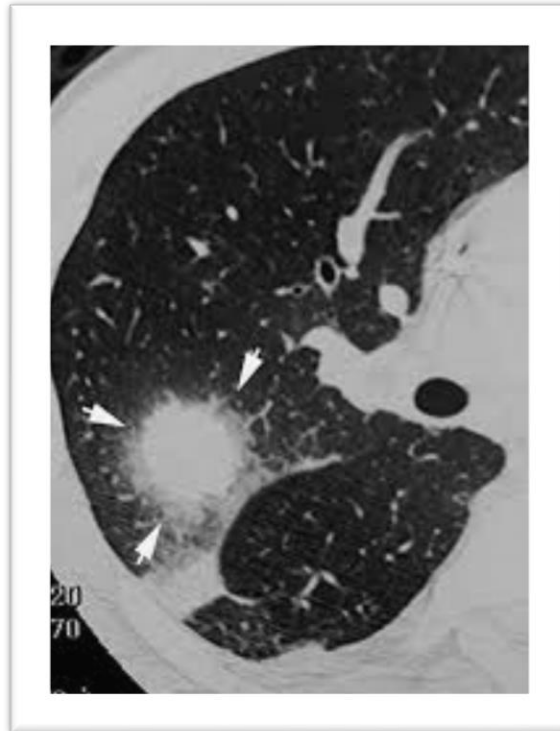


Figura 7. Tumor periférico en el lóbulo inferior derecho.

En cuanto a las metástasis, la TC juega un papel inicial, aunque es cierto que muchas de las alteraciones detectadas deben ser evaluadas con otras técnicas de imagen como la PET y en ocasiones será preciso tomar muestras histológicas[45].

### **Tomografía de emisión de positrones**

La PET nos permite valorar la actividad biológica de las células tumorales. Emplea un análogo de la fluorodesoxiglucosa (FDG) marcada con un isótopo (18-fluorina) que se fosforila en las células, pero no se metaboliza. Las células malignas son metabólicamente muy activas por lo que se acumula este isótopo en ellas y pueden ser detectadas a través de una cámara. Nos aporta imágenes de todo el organismo, visualizando las células malignas del tumor primario, de los ganglios linfáticos y de una posible enfermedad a distancia [46] (Figura 8).

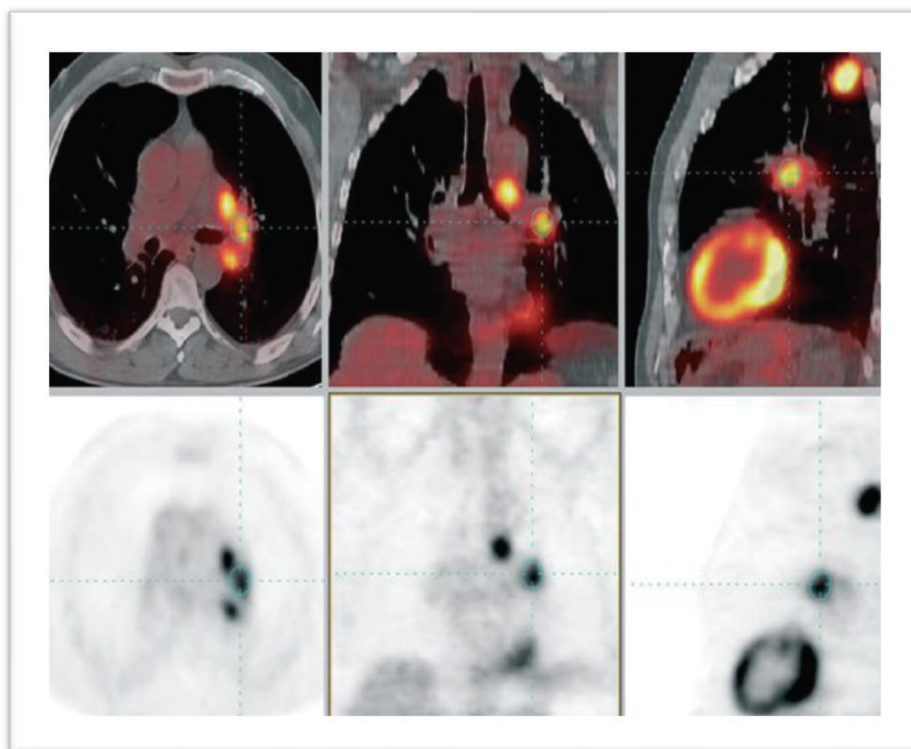


Figura 8. Imágenes de PET-TC y PET con captación patológica a nivel de lóbulo superior izquierdo y en adenopatías 4L y 10L por CB.

En el caso de la PET, se considera que la probabilidad de malignidad aumenta en los ganglios linfáticos con una captación de FDG mayor que el resto de las estructuras mediastínicas.

Las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de la PET-TC para aquellos pacientes que son candidatos a tratamiento radical como son los estadios IA-IIIa por TC [3,47].

En general, con una prevalencia de enfermedad metastásica mediastínica del 28%, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de la PET para identificar metástasis mediastínicas son aproximadamente del 80%, 88%, 75% y 91%, respectivamente. Para la PET-TC, con una prevalencia de enfermedad metastásica mediastínica del 22%, la sensibilidad, la especificidad, el VPP y VPN para identificar metástasis mediastínicas son aproximadamente del 62%, 90%, 63% y 90%, respectivamente. Aunque la especificidad es mayor en la PET-TC que en la PET sola, la sensibilidad fue inferior. Las causas se desconocen[1] (Tabla 6).

La presencia de procesos en los que tiene lugar un aumento de la glicólisis como procesos inflamatorios, antracosis o ganglios linfáticos reactivos entre otros, puede dar lugar a falsos positivos mientras que una disminución del flujo sanguíneo o procesos con baja actividad metabólica pueden llevar a falsos negativos, como por ejemplo un adenocarcinoma pulmonar. Por tanto, esta prueba no puede ser definitiva y requiere una técnica citohistológica de confirmación[1,3,47].

El nivel de actividad se mide mediante el valor de captación estándar (SUV). No existen valores estandarizados que definan cuando el resultado de una PET es patológico o normal. Para las adenopatías mediastínicas se compara con la actividad de los vasos del mediastino[48].

En otras ocasiones se establece un punto de corte de 2,5, pero se debe tener en cuenta que ese valor se basa en la captación que tiene lugar cuando el paciente presenta lesiones mayores de 2 cm[49]. Otros autores han utilizado valores distintos como el cociente SUV máximo del mediastino/SUV máximo del tumor mayor de 4[50].

Cabe destacar que la mayoría de las pruebas invasivas, como la ecobroncoscopia, han detectado metástasis mediastínicas en pacientes con ganglios de tamaño normal y sin actividad metabólica[8]. Esto apoya la necesidad de realizar una técnica de confirmación citohistológica, aunque los pacientes con un tumor periférico pequeño (T1a) con ganglios de tamaño normal y sin captación, se cree que no necesitan confirmación citohistológica por la baja incidencia de metástasis[51].

Sin embargo, en los casos que enumeramos a continuación, a pesar de no observarse captación en la PET, la probabilidad de metástasis es más alta y se recomienda la realización de técnicas invasivas. Son los siguientes:

1. Tumores con sospecha de N1 donde la prevalencia de enfermedad metastásica mediastínica es del 30%[52].
2. Tumores de más de 3 cm de diámetro. El VPN de la PET-TC en tumores de menos de 3 cm es del 94% frente al 89% en tumores mayores de 3 cm. En otro estudio, los VPN fueron del 92% para tumores de menos de 3 cm y del 85% para los mayores de 3 cm[53,54].

3. Tumores centrales ya que la prevalencia de afectación N2 para estos tumores es del 21,6% respecto al 2,9% en los tumores periféricos[55].
4. Tumores con ganglios mayores de 15 mm en la TC. La probabilidad de afectación metastásica mediastínica es del 21%[56].
5. Histología de adenocarcinoma. Los valores predictivos son diferentes en función del tipo de tumor, de manera que para el adenocarcinoma el VPP es del 50% y el VPN del 77,8%, para el escamoso los valores son del 23,1% y 96,3%, respectivamente. La tasa de afectación metastásica mediastínica no es la misma para otros tumores que para el adenocarcinoma, con un riesgo cuantificado para este de 2,72[57].

### **Resonancia magnética**

Aunque nunca se ha considerado de gran utilidad en el área de patología torácica, en los últimos tiempos sus aplicaciones han aumentado. Su rentabilidad para la definición de la extensión del tumor es tan buena como la de la TC y mejor incluso en algunas situaciones como los CB del sulcus (plexo braquial) o los que infiltran el mediastino o la pared torácica (Figura 9).

En un metaanálisis reciente la sensibilidad y especificidad diagnóstica fueron 87% y 88% respectivamente[58] (Tabla 6). La PET-RM es una técnica prometedora y que provoca menor radiación para el paciente que la PET-TC, y ya ha sido utilizada en algunos estudios[59].

La sensibilidad de la RM para la detección de metástasis cerebrales es mayor que la de la TC. Sin embargo solo se utiliza la RM en pacientes con sospecha clínica de alteración a ese nivel, es decir, en estadios III candidatos a tratamiento radical o en estadio IV (sobre todo adenocarcinomas)[3].

En definitiva, la RM del tórax no debe ser realizada de forma rutinaria en la estadificación del mediastino, aunque es útil en la evaluación de pacientes con CPNM que afectan al sulcus. También puede serlo para la detección de metástasis cerebrales, pero por el momento la TC es la técnica de elección.

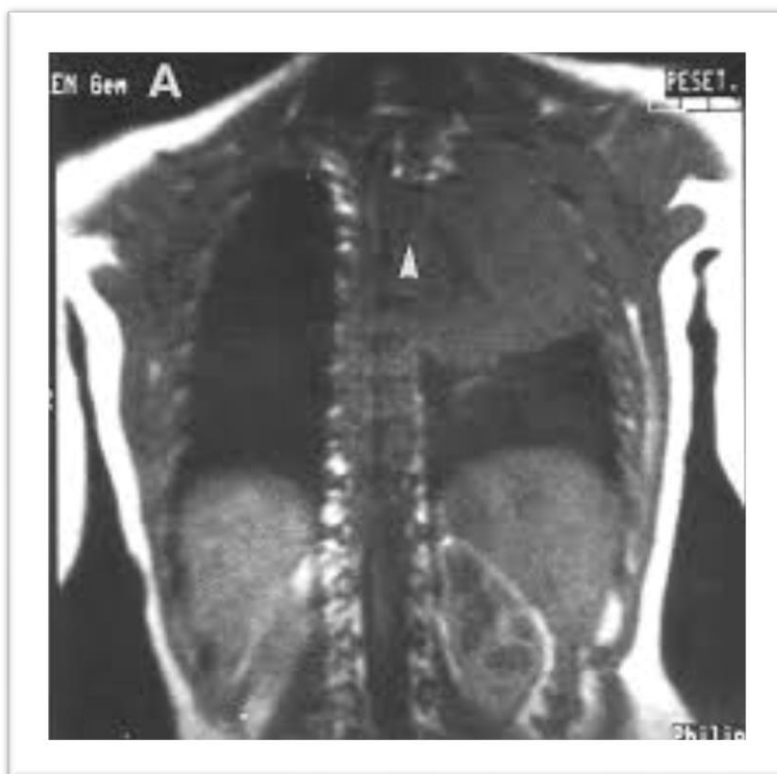


Figura 9. Resonancia magnética con tumor en el lóbulo superior izquierdo.

Tabla 6. Comparación de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN en las pruebas.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
<b>TC de tórax</b>	55%	81%	58%	83%
<b>PET</b>	80%	88%	75%	91%
<b>PET-TC</b>	62%	90%	63%	90%
<b>Resonancia magnética</b>	87%	88%	-	-

### 1.5.2.2. Invasivas

Las GPC recomiendan las técnicas de muestreo mediante punción de los ganglios mediastínicos como la primera exploración invasiva en pacientes con sospecha o diagnóstico de CB y sospecha de afectación ganglionar mediastínica sin metástasis a distancia. Antes de comentar las técnicas específicas, hablaremos de la secuencia de estadificación.

### 1.5.2.2.1. Secuencia de estadificación

Hay varias técnicas para la toma de muestras del mediastino. La técnica que debe elegirse es la más eficiente, la menos invasiva y la que tenga menos retraso en la práctica clínica diaria. Cada centro debe seleccionar la secuencia de pruebas que consiga que el tratamiento no se retrase, así como para asegurar que haya tejido suficiente para realizar el diagnóstico, la estadificación y el análisis de las alteraciones genéticas[3,47].

La prueba de elección inicial es la punción transbronquial guiada por ecografía endobronquial (PTB-EBUS) ya que la rentabilidad del EBUS es comparable a la de la mediastinoscopia[60], o incluso superior cuando se combina con la punción mediante ecoendoscopia (PTB-EUS). Si las técnicas de punción son negativas se recomienda la confirmación mediante mediastinoscopia en los casos en los que la probabilidad de malignidad sigue siendo alta[2-4,6,47].

El EBUS permite el acceso a las mismas regiones ganglionares que la mediastinoscopia y además a las regiones hiliares e interlobares. Ninguna de ellas puede acceder a las estaciones 3a (prevascular), 5 (subaórtica), 6 (paraórtica), 8 (paraesofágica) y 9 (ligamento pulmonar). Algunas de estas estaciones, como la 8 y 9, pueden ser muestreadas mediante EUS, lo que hace a esta prueba complementaria al EBUS. Esta combinación de EBUS-EUS permite el acceso a la mayoría de las estaciones ganglionares y es más sensible en la detección de metástasis ganglionares que el EBUS por sí solo (sensibilidad global de 0,86)[5] (Figura 10). Este aumento de sensibilidad de la prueba combinada depende de la calidad del procedimiento pero llega a aumentar hasta más de un 10%[2].

Algunos autores sugieren la utilización del propio ecobroncoscopio a través del esófago (EUSb) para muestrear las regiones 8 y 9[61].

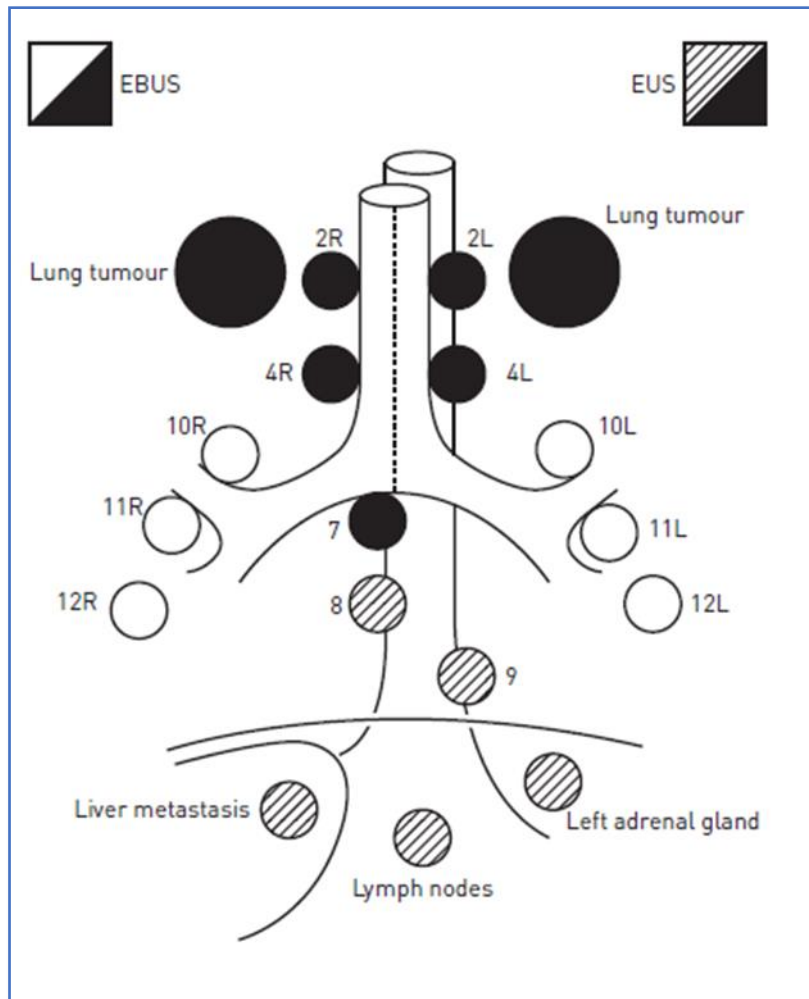


Figura 10. Regiones alcanzables por EBUS, EUS y ambas pruebas. Adaptado de Vilmann ERS 2015[2].

Cuando se compara la tolerancia de ambas pruebas (EBUS vs EUS) se observa que el EUS se asocia con una menor duración del procedimiento, una menor dosis de sedantes y mayor satisfacción del operador, sin que haya diferencias en la tolerancia del paciente [62]. En cuanto a la seguridad, ambos tienen un perfil similar, con una tasa de complicaciones graves muy baja (EBUS 1,4% y EUS 0,3%)[63–65].

Por lo tanto, no son técnicas competitivas sino complementarias. Por este motivo se recomienda que el broncoscopista se entrene en la realización del EUSb con el fin de realizar una estadificación completa en una sola sesión[2].

En cualquier caso, cuando se realizan EBUS y EUS se recomienda comenzar con el EBUS y si este es negativo realizar EUS. Cuando se comienza con el EUS, el añadir EBUS

supone un incremento significativo de la sensibilidad y un cambio en la estadificación en el 48% de los pacientes. Por el contrario, la adición de EUS al EBUS sólo produce un cambio en el 7% de los pacientes y sin repercusión significativa en la sensibilidad[66].

Una cuestión que no está resuelta aún es si esta estrategia de uso combinado de EBUS y EUS o EUSb debe ser utilizada de forma sistemática en todos los pacientes y en todas las regiones accesibles a ambos procedimientos o si debe ser utilizado de forma seleccionada sólo en aquellos casos con adenopatías inaccesibles o de difícil acceso al EBUS. Por otro lado, en pacientes con mediastino radiológicamente normal, es muy infrecuente la afectación de las regiones 8 y 9 sin afectación de las estaciones mediastínicas superiores (regiones 2,4 o 7)[9], por lo que la realización del EUS de forma rutinaria añadido al EBUS podría no estar justificada. Sin embargo, la rentabilidad de la prueba combinada en este grupo de pacientes es superior a la del EBUS solo[8], por lo que algunos autores recomiendan su uso de forma sistemática.

El papel de la mediastinoscopia en la estadificación ha cambiado desde la introducción del EBUS. El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS) considera aceptable en la linfadenectomía de la resección quirúrgica, un porcentaje de afectación ganglionar mediastínica no esperada menor del 10% [4]. Un metaanálisis publicado que incluye estudios de EBUS-EUS hasta el 2011, reporta que la probabilidad que tiene un paciente de tener afectación mediastínica después de un procedimiento negativo es del 15%. Esta probabilidad no es lo suficientemente baja como para someter al paciente directamente a una cirugía[5].

Estudios posteriores al 2011 reportan una probabilidad de malignidad post-test del 10%. En el estudio ASTER (pacientes con cáncer de pulmón estadio III, prevalencia de enfermedad mediastínica del 63% y con mediastino anormal por TC o PET-TC) la probabilidad de malignidad tras un EBUS-EUS negativo fue del 20%, la cual disminuyó a un 5% al añadir una mediastinoscopia cervical. En pacientes con mediastino radiológicamente normal, los datos del estudio ASTER no fueron claros por el escaso número de pacientes. Hay otros estudios con mediastino normal donde la sensibilidad del EBUS-EUS no mejora al añadir la mediastinoscopia cervical, por lo que probablemente en este grupo de pacientes no sea necesaria antes de la resección[67,68].



Por lo tanto, las técnicas quirúrgicas deben utilizarse cuando hay sospecha alta de afectación mediastínica (PET-TC positivo) y las técnicas de punción son negativas, excepto cuando la probabilidad de malignidad tras la prueba sea inferior al 10%. Sin embargo, las técnicas quirúrgicas son de primera elección en casos de tumores izquierdos con afectación única de la estación 5 y 6, ya que estas no suelen ser accesibles al EBUS-EUS.

#### **1.5.2.2.2. Indicaciones de estadificación**

Hay varias guías de práctica clínica que describen las indicaciones de estadificación del cáncer de pulmón. Las guías americanas (ACCP) publicadas en el 2013 distinguen cuatro grupos de pacientes tras la realización de la TC. Los grupos son los siguientes[1]:

- Grupo A: pacientes con extensa infiltración tumoral del mediastino. Estos pacientes sólo precisan diagnóstico de la enfermedad y no precisan estadificación del mediastino.
- Grupo B: pacientes con adenopatías mediastínicas patológicas por TC tórax o PET-TC tórax que precisan confirmación previamente a una cirugía de resección curativa.
- Grupo C: pacientes con mediastino normal con un tumor central (en el tercio proximal del hemitórax) o sospecha de afectación N1 por PET-TC. Estos pacientes tienen un riesgo de afectación N2/N3 del 20-25%, por lo que requieren confirmación previa a la cirugía, y por lo tanto estadificación.
- Grupo D: pacientes con mediastino normal y tumor periférico. No precisan estadificación previa del mediastino excepto aquellos pacientes no candidatos a la cirugía y candidatos a radioterapia estereotáxica para descartar afectación hilar.

Además de estas indicaciones de estadificación, las guías de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS), junto con la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) y la Sociedad Europea de Neumología (ERS), así como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), recomiendan también la estadificación invasiva en pacientes con tumor primario mayor de 3 cm, principalmente con SUV muy alto y en tumores de menor tamaño pero con bajo SUV, dada la alta probabilidad de enfermedad N2[2,3].

### 1.5.2.2.3. Métodos de estadificación invasiva

#### Ecobroncoscopia (PTB-EBUS)

La PTB-EBUS es una técnica mínimamente invasiva que utiliza un broncoscopio flexible que tiene un transductor ecográfico en la punta, lo cual permite la visión y la toma de muestras en tiempo real de los ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares y la distinción de estructuras vasculares [70]. De este modo, el EBUS puede detectar el grado de infiltración del tumor y su relación con las demás estructuras adyacentes[71] (Figura 11).

La PTB-EBUS permite la estadificación de forma mínimamente invasiva con una rentabilidad alta. Hay publicados 5 metaanálisis, que demuestran una sensibilidad del 88% al 93% y un cociente de probabilidades negativo (LR negativa) de 0,12[72–77] (Tabla 7).

Tabla 7. Metaanálisis publicados de EBUS con sensibilidad y LR -.

	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	LR -
<b>Detterbeck et al.[72]</b> <b>Chest 2007</b>	8	918	90%	
<b>Adams et al.[73]</b> <b>Thorax 2009</b>	10	782	88%	0,12
<b>Gu et al.[74]</b> <b>Eur J Cancer 2009</b>	11	1299	93%	
<b>Chandra et al.[75]</b> <b>Respir Care 2012</b>	14	1658	92%	0,13
<b>Dong et al.[76]</b> <b>Ann Thorac Surg 2013</b>	9	1066	90%	
<b>Yan et al.[77]</b> <b>SpringerPlus 2016</b>	4	440	90%	0,09



Figura 11. Punción de adenopatía mediante EBUS.

### Ecoendoscopia (PTB-EUS)

La PTB-EUS fue diseñada y utilizada inicialmente para la estadificación de los tumores del tracto gastrointestinal. Pero se debe tener en cuenta que la visión que se obtiene del mediastino posterior desde la pared esofágica es excelente[78] (Figura 12).

Como se citó previamente, no todas las estaciones de ganglios linfáticos son accesibles por EBUS. La complementación de la técnica con EUS mejora la precisión y fiabilidad de la técnica puesto que permite acceder a estaciones no valorables mediante EBUS (subaórticas y mediastínicas bajas). Así puede conseguirse la estadificación completa de todo el mediastino[3,5]. Además, la técnica de EUS nos permite también valorar la presencia de metástasis de localización subdiafragmática (glándula suprarrenal izquierda, ganglios del tronco celíaco e hígado).

El ecoendoscopio es similar al ecobroncoscopio, también permite el acceso al mediastino, aunque a través del esófago, y permite la punción del ganglio linfático en tiempo real. Sin embargo utiliza un transductor con una penetración mayor, aproximadamente 8 cm.

Solo existen publicados en la actualidad 2 metaanálisis que hablan exclusivamente de EUS[72,79] (Tabla 8). Hay otro metaanálisis más reciente en el que se incluye EBUS y EUS. En este, Liberman et al. obtuvieron una sensibilidad para EUS de 0,62 y un valor predictivo negativo de 0,85[80].

Tabla 8. Metaanálisis publicados de EUS.

	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	Especificidad
<b>Micames et al.[79]</b> <b>Chest 2007</b>	18	1201	83%	97%
<b>Detterbeck et al.[72]</b> <b>Chest 2007</b>	18	1003	84%	99%

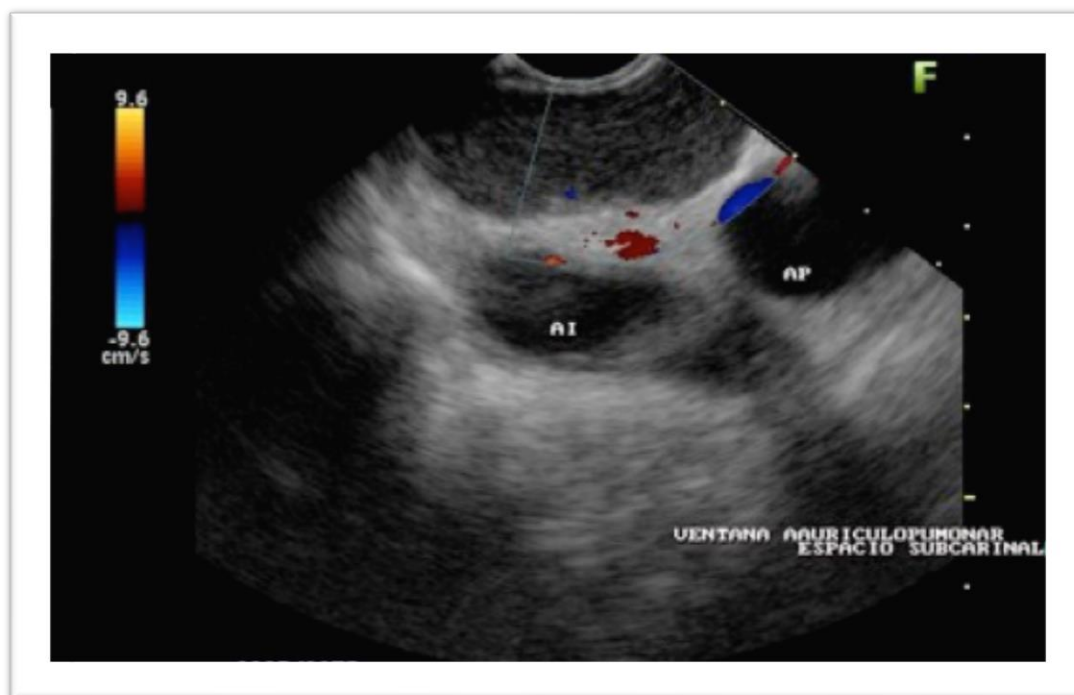


Figura 12. Adenopatía y estructuras vasculares en visión por ecoendoscopia.

### EUSb

La PTB-EBUS es habitualmente realizada por neumólogos, sin embargo, el uso de PTB-EUS se realiza por especialistas del Aparato Digestivo. Esto aumenta el coste, la

duración del procedimiento, la lista de espera e incluso, en muchas ocasiones no está disponible.

Hwangbo et al. en el 2009, explicaron su experiencia en el uso del propio ecobroncoscopio para realizar PTB-EUS en el mismo acto y lo denominó EUSb[81].

En el metaanálisis de Dhooria et al., se concluye que el uso del ecobroncoscopio a través del esófago es una técnica segura y efectiva para acceder al mediastino y que nos otorga un mayor rendimiento diagnóstico que la PTB-EBUS de manera aislada. En este metaanálisis, se aumentó el rendimiento un 8% al añadir EUSb al EBUS en el mismo procedimiento. La sensibilidad de la técnica combinada ascendió hasta el 91%, mientras que en el grupo de la PTB-EBUS se quedó en 80%. Otro dato interesante de este estudio fue que solo hubo que realizar 10 procedimientos combinados para obtener diagnóstico en un paciente más. Además, la sensibilidad reportada de la prueba combinada fue similar a la obtenida por Zhang et al.[5,61].

El EUSb ha demostrado ser una técnica segura y hasta ahora no se han comunicado complicaciones graves. Únicamente se ha descrito un absceso a nivel de un ganglio linfático en un sujeto que se sometió a un EBUS-EUSb [74]. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el ecobroncoscopio es más fino y afilado que el ecoendoscopio y se debe tener precaución a su paso por el esófago, especialmente si este tiene disminución del calibre o existe algún divertículo. En estos casos podría existir riesgo de sangrado iatrogénico o incluso de perforación esofágica [82].

### **Combinación PTB-EBUS + PTB-EUS**

En estudios recientes se ha demostrado una mayor rentabilidad de la estadificación combinando PTB-EBUS y PTB-EUS en una sola prueba en aquellos pacientes con mediastino patológico en las pruebas de imagen[2].

Este aumento de sensibilidad y rentabilidad se especula que se produzca por la posibilidad de alcanzar todas las zonas ganglionares con ambas técnicas. En el caso de pacientes con mediastino radiológicamente normal, la rentabilidad de la aplicación de EBUS y EUS conjuntamente no se conoce bien[3]. Puesto que la mediastinoscopia en este grupo de pacientes no se recomienda, aunque las técnicas de punción sean

negativas[6] y que los falsos negativos tienen lugar sobre todo en regiones de difícil acceso por EBUS[9], la aplicación de ambas técnicas conjuntamente podría ser beneficiosa en determinados pacientes con mediastino radiológicamente normal. Actualmente hay 2 trabajos que analizan la rentabilidad de la prueba combinada y se observa que es superior a la del EBUS solo, por lo que estos autores recomiendan su uso de forma sistemática en estos pacientes[8,62].

Desde hace años algunos grupos como el de Herth et al.[69], han comunicado su experiencia en la realización de EBUS-EUS con un endoscopio (EUSb) en pacientes con mediastino normal. En este trabajo, en el que incluyeron 150 pacientes alcanzaron una sensibilidad de 89% y un valor predictivo negativo de 96%.

Con estos datos podemos afirmar que los resultados de la realización del EBUS-EUS con un mismo endoscopio son similares a los descritos en la literatura utilizando 2 endoscopios distintos.

Las ventajas de utilizar un solo endoscopio son la reducción del coste del procedimiento, del tiempo de exploración y de la inversión en equipos. En cuanto a las desventajas, se tiene un menor radio de acción respecto a un endoscopio digestivo, la profundidad de penetración es menor y la calidad de imagen es inferior. Aquellos endoscopistas que han realizado la técnica con ambos endoscopios manifiestan la mayor estabilidad para la punción de adenopatías del endoscopio digestivo. Además, con el ecobroncoscopio resulta más complicado alcanzar la glándula suprarrenal izquierda.

Estos autores [69] concluyen que las técnicas ultrasonográficas mejoran la estadificación y, además, la combinación de EBUS-EUS mejora los resultados de ambas técnicas por separado. Este grupo expresa su preferencia de utilizar un endoscopio digestivo, pero si no se dispone del mismo, la utilización del ecobroncoscopio en la vía digestiva estaría indicada.

En la tabla 9 se muestran los metaanálisis de EBUS-EUS publicados hasta la fecha[5,61,83,84].

Tabla 9. Metaanálisis publicados de EBUS-EUS.

	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	Especificidad
<b>Zhang et al.[5] Chest 2014</b>	8	822	86%	100%
<b>Dhooria et al.[61] Res Care 2015</b>	10	1080	91%	100%
<b>Labarca et al.[83] Pulm Med 2016</b>	12	1515	87%	99%
<b>Korevaar et al.[84] Lancet 2016</b>	13	2395	86% VPN: 92%	-

### Mediastinoscopia

La exploración quirúrgica del mediastino es una parte fundamental de la estadificación del CPNM. Hay diferentes técnicas para la misma:

- **Mediastinoscopia cervical estándar**

Descrita por primera vez por Car lens en 1959, actualmente ha evolucionado a la videomediastinoscopia, que incorpora una óptica y mejora la visualización del campo operatorio, lo cual permite una mayor precisión[85].

Cabe destacar que sigue siendo el *gold* estándar ante la sospecha de una afectación N2, si previamente se realiza EBUS o EUS y no se obtiene la confirmación histológica suficiente como para iniciar tratamiento de inducción o para la reevaluación tras éste. Así, poco a poco se está relegando a casos difíciles o dudosos, de tal forma que tanto la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) como el American College of Thoracic Surgery (ACTS), recomiendan la confirmación histológica mediante mediastinoscopia solo si se obtienen resultados negativos por técnicas endoscópicas[4,86].

Esta técnica permite la biopsia de las estaciones ganglionares 2R-L, 4R-L, 7 y 10R-L. Se puede confirmar o descartar tanto afectaciones N1, N2 como incluso N3 si la biopsia es contralateral. La guía de la ESTS define que al menos se deben biopsiar los ganglios paratraqueales inferiores derechos e izquierdos y subcarinales para considerarse una mediastinoscopia óptima[4].

La sensibilidad de esta técnica oscila según series, entre el 72% y el 89%, la precisión del 81% con un VPN del 91%.

- **Mediastinoscopia cervical extendida**

Es una técnica descrita por Specht en 1965[87]. Emplea una incisión igual a la mediastinoscopia cervical estándar, pero requiere la disección de la arteria innominada y la arteria carótida izquierda. El mediastinoscopio se introduce entre el arco aórtico y la vena innominada izquierda, lo que permite biopsiar las estaciones ganglionares paraaórticas y subaórticas (estaciones 5 y 6) lo cual es muy difícil mediante punción por técnicas endoscópicas.

Su principal indicación son los casos de carcinoma de pulmón izquierdo, sobre todo de lóbulo superior e hiliares, ya que metastatizan con más frecuencia en estas estaciones ganglionares[88].

- **Linfadenectomía por videomediastinoscopia (VAMLA)**

La VAMLA, mediante cirugía mínimamente invasiva, realiza una disección mediastínica con videomediastinoscopio. De esta forma se alcanza una máxima precisión y radicalidad igual que en un procedimiento abierto.

Es una técnica relativamente nueva, descrita por Hürtgen en 2002[89]. Mediante una incisión igual a la realizada en la mediastinoscopia convencional y empleando un videomediastinoscopio con dos valvas, que permite el trabajo bimanual, consigue incrementar las opciones quirúrgicas. La disección mediante VAMLA incluye la resección en bloque del espacio pretraqueal, paratraqueal derecho, hilar derecho y subcarinal, así como los compartimentos paratraqueales y traqueobronquiales izquierdos (2R izquierda, 4R izquierda, 7 y 8).



En la estadificación del CPNM obtiene una sensibilidad del 0,93 con una especificidad de 1 y un VPN del 0,9[90].

- **Linfadenectomía mediastínica extendida vía transcervical (TEMLA)**

Al igual que la VAMLA, pretende la extirpación de todos los ganglios linfáticos mediastínicos y del tejido adiposo circundante con el objetivo de obtener una estadificación precisa. Fue descrita por Kuzdzal y Zielinski en 2005 [91] al añadir un elevador esternal y un videomediastinoscopio. A través de una incisión de unos 5-8 cm en el cuello, se eleva el manubrio esternal con un separador creando un espacio en el que tras identificar los dos nervios recurrentes laríngeos se comienza la extirpación de todo el tejido linfograso de los territorios 2R izquierdo, 3A-P, 4R izquierdo, 5, 6, 7 y 8.

- **Videotoracoscopia**

La videotoracoscopia exploradora (VTE) o *Videothoracoscopic Operative Staging* (VOS) es una técnica quirúrgica bimanual que permite el estudio y exéresis de todas las estaciones ganglionares mediastínicas (2,3,4,5,6,7,8 y 9) aunque de un solo hemitoráx[92,93].

Se ha demostrado que se puede realizar una linfadenectomía radical igual que a través de toracotomías.

También resulta muy útil para la reestadificación con una sensibilidad en los pacientes en los que se realizó una videotoracoscopia efectiva (ausencia de estaciones ganglionares obliteradas) del 83%, un VPN de 64% y una especificidad del 100%[94,95].

- **Videopericardioscopia**

Dentro de la estadificación mediastínica del CPNM hay otro aspecto además de las metástasis ganglionares que es la infiltración mediastínica directa por el tumor. Es especialmente interesante en tumores hiliares donde la invasión de los vasos pulmonares intrapericárdicos marca la diferencia entre un T3 y un T4, es decir, entre la resección pulmonar o el tratamiento paliativo. Presenta unos resultados con una sensibilidad de 83,7%, especificidad del 100% y un VPN de 91,7%. Estos resultados posiblemente podrían mejorarse aún más con el uso de un ecógrafo intrapericárdico[96].

#### 1.5.2.2.4. Aspectos técnicos en la estadificación mediante técnicas de punción

Con el objetivo de asegurar una buena técnica de estadificación mediante el procedimiento de PTB-EBUS, hay algunas consideraciones que se deben tener en cuenta.

Siempre se deben puncionar ganglios con un diámetro menor superior o igual a 5 mm. Además, el número de pases realizados depende de la presencia en la sala de un patólogo “*rapid on-site examination*” (ROSE). Con ROSE, si la muestra es positiva para células malignas, se recomienda realizar un mínimo de dos pases para obtener suficiente muestra para posibles estudios de inmunohistoquímica para el diagnóstico y hasta 4 pases para conseguir suficiente tejido para análisis de alteraciones moleculares[97,98].

En caso de no obtener un diagnóstico, es recomendable tener al menos dos muestras en las que haya material representativo del ganglio linfático para su posterior análisis en el laboratorio de Anatomía Patológica. Muchos estudios sostienen con sus resultados que la presencia de ROSE en sala permite reducir el número de pases sin afectar la rentabilidad diagnóstica y reducir las complicaciones[99].

Si el patólogo no se encuentra en la sala es necesario realizar un mínimo de tres o cuatro pases si queremos obtener también un bloque celular.

Dentro de los aspectos técnicos, también existen características ultrasonográficas que pueden predecir la probable malignidad o benignidad de las lesiones observadas. Sin embargo, la variabilidad es alta por lo que no es aconsejable guiar el muestreo por estas características y se debería puncionar todas aquellas adenopatías mayores de 5 mm[100]. Entre estas técnicas, se encuentra la elastografía y las imágenes de patrones vasculares que pueden mejorar la sensibilidad en la detección de ganglios malignos[101].

La elastografía es una técnica de imagen que evalúa la rigidez de los tejidos mediante una escala de color. Desde hace tiempo se utiliza en la ecoendoscopia y también se han publicado los primeros resultados de su uso en EBUS [102,103]. Aunque, actualmente, la obtención de tejido sigue siendo necesaria, estas técnicas podrían ayudar en la localización de adenopatías y en la selección de la zona que se debe puncionar.

Además de la técnica citada, la utilización del doppler color nos permite valorar el patrón de vascularización de los ganglios linfáticos. Este dato es muy útil para predecir la infiltración metastásica de la adenopatía, al producirse una distorsión de su estructura vascular normal cuando el ganglio linfático está afectado. También facilita la identificación de las estructuras vasculares, y así evita la punción de vasos que podrían producir una hemorragia y disminuir la calidad de las muestras.

Se pueden valorar otras características ultrasonográficas que nos sugieren afectación ganglionar, tales como ganglios de más de 1 cm de diámetro, forma redondeada, márgenes bien definidos, ecogenicidad heterogénea o presencia de necrosis coagulativa[104]. Sin embargo, la valoración de estas características es muy dependiente del explorador. Por ello habitualmente, una vez identificada la adenopatía, se mide y si alcanza un tamaño mayor de 5 mm, se procede a su punción independientemente de sus características ecográficas.

La secuencia de muestreo, una vez que el broncoscopio se encuentra en la localización adecuada, comienza por el lado contralateral al tumor (N3, estadio más avanzado) y después se examina el lado ipsilateral (N2, N1). Así se evita el riesgo de diseminar el tumor a áreas no afectadas. Hay que ser cuidadoso para no realizar una sobreestadificación en casos de tumor primario central, donde puede haber casos de falsos positivos en la estación subcarinal[8].

También se debe extremar la precaución en zonas en las que los límites vasculares de la ecobroncoscopia no están claros. Tal es el caso de la línea paratraqueal izquierda que separa afectación N2 de N3 y la estación 10L que puede interpretarse erróneamente como 7[105].

No hay consenso acerca de realizar un muestreo sistemático ganglionar frente a un muestreo selectivo.

No hay que olvidar que, a pesar de los mejores resultados de un muestreo sistemático este puede aumentar los riesgos por ser una estadificación más larga. En lo que sí hay acuerdo es en que al menos, se deben muestrear las regiones 2,4 y 7. Cuando alcanzamos el requisito de muestreo de 4R, 4L y 7, el valor predictivo negativo es del 93,6%. Aún carecemos de datos en la literatura acerca de la justificación de puncionar ganglios hiliares contralaterales cuando tanto la PET-TC como las estaciones

mediastínicas contralaterales son negativas[40]. Sin embargo, en pacientes los que no se les vaya a realizar una linfadenectomía interlobar e hilar y a los no operables pero candidatos a radioterapia, los ganglios N1 deberán ser puncionados rutinariamente. En estos pacientes, la afectación N1 puede cambiar la estrategia terapéutica o condicionar el campo de radiación.

### 1.5.3. Algoritmo de estadificación

Es recomendable establecer en cada centro un algoritmo de estadificación adaptado a los medios materiales y personales de los que se dispone. Este nos ayudará a realizarla de manera más eficiente y con mayor rapidez.

En la Unidad de Neumología Intervencionista de nuestra institución, seguimos un algoritmo de estadificación basado en las recomendaciones de las guías de práctica clínica para la estadificación del CPNM (Figura 13).

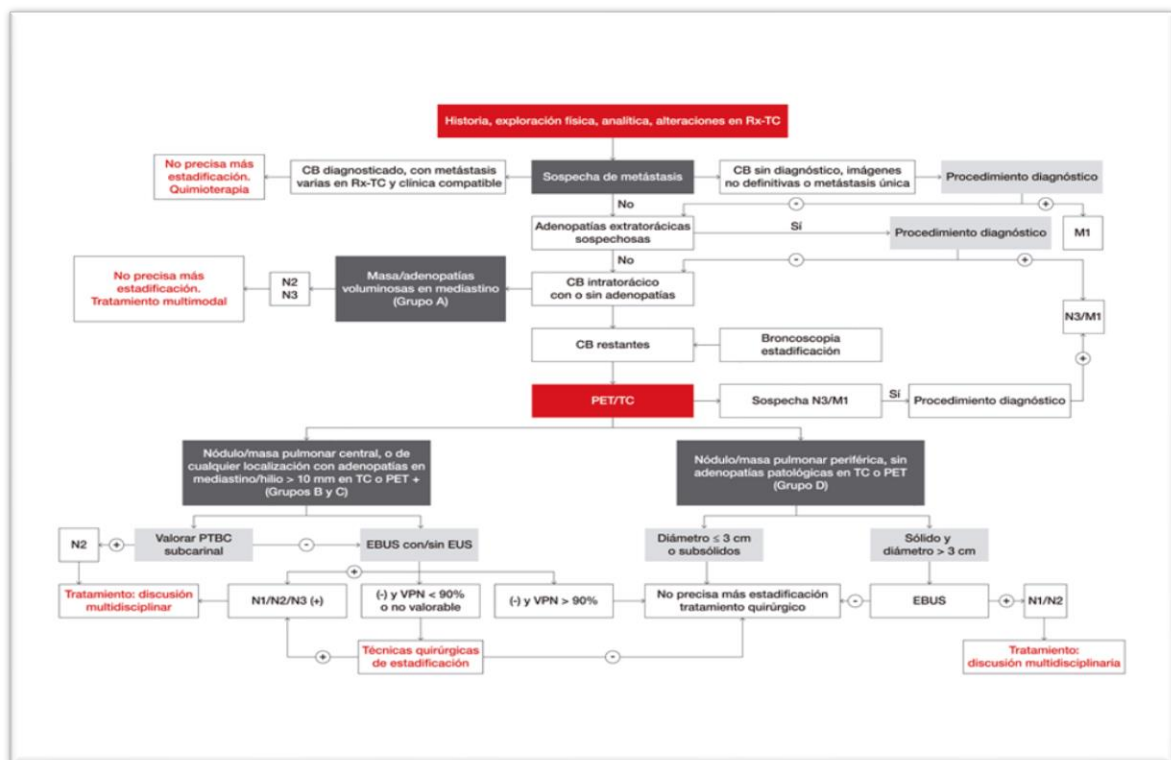


Figura 13. Algoritmo de estadificación de CPNM. Adaptada de Manual SEPAR de Neumología y Cirugía Torácica.

La situación clínica y la comorbilidad previa condicionan en gran medida la elección de las técnicas. En nuestro centro, con disponibilidad de PET-TC, esta se realiza

a la mayor parte de los pacientes en esta fase inicial para tratar de optimizar la secuencia de los estudios.

Las técnicas de imagen, como la TC tórax y la PET, se utilizan en primera línea para descartar metástasis a distancia y caracterizar el tumor primario y el mediastino. La aparición de adenopatías mayores de 10 mm en la TC o positivas

en PET aumentan la probabilidad de malignidad, aunque la precisión de ambas pruebas es subóptima. Por este motivo se recomienda la toma de muestras para excluir o confirmar la aparición de metástasis, tanto en los pacientes con mediastino patológico, como en los pacientes con mediastino normal pero con alta probabilidad de afectación mediastínica por alteración a nivel hilar o por tener un tumor central[2].

Igual que en el proceso de diagnóstico, para la estadificación tomaremos las muestras en primer lugar de las localizaciones que confieren un estadio más avanzado[1,40,106].

Inicialmente se realiza una correcta historia clínica, exploración física, analítica y técnicas de imagen (radiografía de tórax y TC que incluya el tórax y abdomen superior). Con ello se orientan nuestras decisiones y se indican técnicas de estadificación o nuevas pruebas de imagen[1,107,108].

En algunos CPNM, principalmente adenocarcinomas, en estadio III o IV con síntomas neurológicos se indicará una RM cerebral o una TC si la RM no estuviera disponible en un plazo de tiempo razonable.

En ocasiones, cuando el mal estado clínico del paciente no permita realizar una estadificación reglada, siempre que sea posible se debe al menos intentar diagnosticar el CB para indicar el tratamiento. Las decisiones deben ser tomadas en sintonía con la familia y el paciente.

#### **1.5.4. Estadificación del paciente con mediastino radiológicamente normal**

Las GPC recomiendan el muestreo del mediastino mediante técnicas mínimamente invasivas con aguja, como el EBUS o EUS con aspiración con aguja fina[1–4]. En estudios recientes se ha demostrado mayor rentabilidad de la estadificación combinando EBUS y EUS en una sola prueba [5], y sólo se recomienda la

mediastinoscopia cuando las técnicas de punción son negativas y persiste una alta probabilidad de malignidad tras la prueba[4,6–8].

Estas recomendaciones se apoyan en diferentes trabajos publicados como el metaanálisis de Zhang et al. sobre la combinación EBUS-EUS donde se describió una sensibilidad combinada del 86%. En 2016 Korevaar et al.[84], publicaron otro metaanálisis donde se buscaba establecer el valor añadido del uso combinado de PTB-EBUS y PTB-EUS. Concluyeron que esta combinación mejora la sensibilidad un 12% y, por tanto, permite disminuir los falsos negativos y evitar así cirugías no necesarias. Además, en este estudio, se apuesta de forma notable por el uso de EUSb frente a EUS, ya que permite realizar el procedimiento combinado en una sola sesión por el mismo endoscopista. Esta aproximación es menos costosa, más confortable para el paciente y, además, tiene la misma precisión que los dos procedimientos por separado. Por otro lado, observan que, a pesar de ser un procedimiento más prolongado, la tasa de complicaciones es muy baja, lo que favorece aún más el uso de esta estrategia combinada.

En cuanto a la necesidad de comprobar con mediastinoscopia los resultados negativos de las técnicas de punción, se establece que esto sería especialmente necesario en contextos de alta prevalencia de enfermedad ganglionar.

Sin embargo, algunas cuestiones no están bien definidas, como por ejemplo si esta estrategia de uso combinado de EBUS y EUS o EUSb debe ser utilizada de forma sistemática en todos los pacientes y en todas las regiones accesibles a ambos procedimientos o si debe ser utilizada de forma seleccionada solo en aquellos casos con adenopatías inaccesibles o de difícil acceso a EBUS.

No está tampoco definido el número de pacientes a los que hay que realizar la prueba combinada para detectar un caso adicional de enfermedad metastásica mediastínica.

Sin embargo, las guías de práctica clínica no dudan en recomendar la técnica combinada respecto al EBUS solo, aunque consideran esta última opción como válida en caso de no disponer de EUS.

En el caso de pacientes con mediastino radiológicamente normal hay aún menos consenso respecto a la necesidad de utilizar esta estrategia combinada.

Por un lado, en estos enfermos con mediastino normal (PET-TC negativa) es muy poco frecuente la afectación de las regiones 8 y 9 sin alteración de las estaciones mediastínicas superiores (regiones 2, 4 o 7)[9], por lo que la realización sistemática de EUS añadida a la EBUS podría no estar justificada. Sin embargo, la rentabilidad de la prueba combinada en este grupo de pacientes es superior a la del EBUS solo, por lo que algunos autores recomiendan su uso de forma sistemática [8,62] (Tabla 10).

Tabla 10. Sensibilidad de EBUS-EUS en pacientes con mediastino radiológicamente normal.

Sensibilidad	
<b>Szlubowski et al.[8]</b> <b>Eur J Cardio Thor Surg 2010</b>	68%
<b>Oki et al.[62]</b> <b>J Thorac Cardiovasc Surg 2014</b>	73%

Por otro lado, en el metaanálisis de Leong[10], que analiza un total de 13 artículos que incluyen 1173 pacientes con mediastino radiológicamente normal, se concluye que el EBUS solo tiene un VPN de 91% y una sensibilidad del 49% para detectar metástasis ocultas. El número de pacientes que hay que incluir para detectar un caso adicional de enfermedad metastásica oculta por las pruebas de imagen es de 14 (NNT).

Dentro de este metaanálisis, solo 3 estudios utilizan una estrategia combinada de EBUS-EUS en este tipo de pacientes. La sensibilidad del EBUS solo es del 52% y el uso de la estrategia combinada aumenta a 71% la sensibilidad, aunque el VPN de 91,7% es comparable a la del EBUS solo. Se observa, por tanto, un aumento de la sensibilidad mayor que en los estudios donde se incluyen pacientes con mediastino patológico, alcanzando un incremento del 19% frente al aumento del 12% publicado por Korevaar et al.[84]. En estos tres trabajos la prueba combinada diagnostica un 4,89% más de pacientes y disminuye el número de procedimientos necesarios para detectar otro caso de enfermedad metastásica (NNT). La NNT para el uso de EBUS-EUS es de 7, claramente inferior que la del EBUS solo, que es de 14.

Por tanto, según los resultados de Leong et al., la evaluación mediante EBUS-EUS en pacientes con mediastino normal es la opción adecuada, aunque recomienda realizar mediastinoscopia si los resultados son negativos en casos seleccionados de alto riesgo[10].

En otro metaanálisis sobre EBUS en pacientes con mediastino normal realizado por El Osta et al., no analiza la posibilidad de añadir el EUS al EBUS pero insiste en la idea de que tras un EBUS negativo, no sería necesario realizar mediastinoscopia[11]. La posición de las guías respecto a la estadificación en el grupo de pacientes con mediastino normal es no recomendar mediastinoscopia si las técnicas de punción son negativas, dada la baja probabilidad postprueba de tener metástasis ocultas.

Con lo descrito previamente, se concluye que existe muy poca evidencia acerca de la aportación del EUS añadido al EBUS en la estadificación de los pacientes con mediastino normal. Cabe destacar que, de los 19 estudios incluidos en ambos metaanálisis[10,11], solo en 4 de ellos se investigó la influencia del EUS. Por tanto, resulta de especial interés estudiar lo que el abordaje doble EBUS-EUS puede aportar en estos pacientes. Esta es la razón por la que decidimos llevar a cabo este estudio.



## **II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## 2.1. HIPÓTESIS

El estudio de forma combinada y multidisciplinar (EBUS-EUS) para la evaluación del mediastino en los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y mediastino radiológicamente normal, mejora los resultados de la estadificación mediastínica realizada solamente por EBUS.

## 2.2. OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar la utilidad de la implementación del EUS al EBUS en un solo procedimiento en la estadificación del cáncer de pulmón no microcítico en pacientes con mediastino radiológicamente normal.

## 2.3. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar la utilidad del EBUS y EBUS-EUS en la muestra global y en los pacientes con mediastino patológico.
- Conocer la prevalencia de enfermedad metastásica mediastínica en los diferentes grupos estudiados.
- Analizar los diferentes factores que influyen en los falsos negativos de la estadificación en pacientes con mediastino normal: sexo, lado del tumor, histología del tumor, presencia o ausencia de ROSE, zonas puncionadas y tamaño de las adenopatías.
- Valorar la necesidad de mediastinoscopia de confirmación en el grupo de pacientes con mediastino normal en caso de que la prueba EBUS-EUS fuera negativa.
- Conocer la seguridad y la tolerancia de la prueba combinada EBUS-EUS respecto a la prueba única con EBUS en los pacientes con mediastino radiológicamente normal.



### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio prospectivo a todos los pacientes remitidos a la Unidad de Bronoscopias y Neumología Intervencionista del servicio de Neumología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) para estadificación mediastínica de CPNM mediante EBUS-EUS durante el periodo de enero de 2010 hasta agosto de 2017.

### 3.2. POBLACIÓN

Se han incluido de forma consecutiva todos los pacientes que eran remitidos para estadificación mediante EBUS-EUS y que cumplían los criterios de inclusión. Todos ellos tenían realizado una TC de tórax y/o PET-TC previo al procedimiento.

Se utilizaron las guías de práctica clínica de estadificación de las diferentes sociedades científicas nacionales e internacionales[3,4,47]. Se realizaron los siguientes grupos:

1. Pacientes con mediastino radiológicamente normal (Grupo A) mediante TC y/o PET-TC y uno de los siguientes criterios:
  - a) Sospecha de N1 en TC o PET-TC.
  - b) Tumor central.
  - c) Tumor mayor de 3 cm.
  - d) Tumor de bajo SUV.
2. Pacientes con mediastino patológico (Grupo B). Se consideraron ganglios patológicos aquellos mayores de 10 mm y/o ganglios mediastínicos con SUV mayor de 2,5[3].

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado y a ninguno de ellos se le realizaron pruebas adicionales para el estudio.

Toda la información relacionada con el estudio es estrictamente confidencial y tratada de acuerdo con la ley. El estudio fue aprobado por el comité de ética del hospital con el código 27032016.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes con CPNM que precisen estadificación mediastínica según las guías previamente mencionadas.
- Edad: > 18 años.
- Consentimiento informado firmado.
- Pacientes con TC de tórax y/o una PET-TC previas al procedimiento.
- Pacientes sin contraindicaciones para la realización de una broncoscopia.

### **Criterios de exclusión**

- Paciente con CB microcítico.
- Pacientes no candidatos a estadificación mediastínica, por ejemplo, aquellos con masa “bulky” adenopática o aquellos con tumores con alta sospecha de ser irresecables.
- Pacientes sin consentimiento informado.
- Pacientes con contraindicaciones para la prueba por alto riesgo para la sedación o alto riesgo de sangrado, por ejemplo, terapias anticoagulantes activas (sin haberlas suspendido con el tiempo preciso), trombopenia grave, coagulopatía con insuficiencia renal.

### **3.3. PROCEDIMIENTO**

A todos estos pacientes se les había realizado analítica completa (hemograma, bioquímica y coagulación), espirometría simple y difusión de monóxido de carbono y pruebas de imagen. Además, en el momento previo al inicio de la ecobroncoscopia, se realizaba un *check-list* para comprobar que no había contraindicaciones para la realización de la prueba.

La prueba se realizó de forma ambulatoria mediante anestesia local con lidocaína y bajo sedación moderada o profunda en la sala de bronoscopias.

Para la realización del EBUS se introduce el ecobroncoscopio por vía oral a través de una cánula VAMA, pasando a través de las cuerdas vocales hasta la vía aérea visualizando el ángulo anterior de la glotis. El ecobroncoscopio, conectado a un procesador de ultrasonidos, es similar al fibrobroncoscopio clásico, pero a diferencia de



éste, el EBUS presenta en su extremo distal, un transductor curvado que escanea las paredes del árbol bronquial de forma paralela a la dirección de inserción del broncoscopio. Para obtener las imágenes, es necesario el contacto del transductor a la pared bronquial, que puede ser directo o a través de un balón de látex. El balón de látex se coloca en la punta del transductor y se rellena de solución salina, permitiendo así la mejor transmisión de ultrasonidos (US) a través de un medio líquido. A través del canal de trabajo del ecobroncoscopio, se introduce una aguja que permite la punción/aspiración de la adenopatía guiada por US[109]. Para la realización de EUS se utiliza un ecoendoscopio que se introduce a través del esófago. Al igual que el ecobroncoscopio, tiene un transductor al que se le coloca un balón de látex para mejorar la imagen de ultrasonidos.

El EBUS fue realizado por el neumólogo intervencionista y el EUS fue realizado por el endoscopista del Aparato Digestivo en un mismo acto y en la misma sala de bronoscopias. Los especialistas de ambos servicios tenían experiencia en la realización de la prueba y habían superado la curva de aprendizaje.

Para la realización del EBUS se utilizó un ecobroncoscopio BFUC180 (Olympus Optical Co. Ltd, Tokio, Japón) y para la ecoendoscopia un ecoendoscopio Olympus UE160 (Olympus Optical Co.).

El broncoscopista realizó primero EBUS y, ante la existencia de resultados negativos del EBUS en la tinción rápida por el patólogo en la sala, el especialista en endoscopias digestivas realizó el EUS. Cuando la tinción fue positiva en el EBUS, no se continuaba con el EUS. En caso de no haber patólogo en la sala se realizaba siempre EUS.

Se realizó una exploración sistemática del mediastino ipsi y contralateral (regiones 2, 4, 7, 10, 11 y 12) comenzando por la región que confería al paciente una estadificación más avanzada (afectación N3) y se puncionaron todos los ganglios mayores de 5 mm. En la ecoendoscopia se realizó una exploración sistemática comenzando por la suprarrenal izquierda y el tronco celíaco y posteriormente por el mediastino de forma similar a la exploración del EBUS. El *gold* estándar fue en todos los casos la muestra histológica obtenida mediante mediastinoscopia y/o resección quirúrgica.

Para la punción-aspiración se utilizó una aguja de 22G (NA-201XS-4022, Olympus Optical Co) en el EBUS y en el EUS una de 25G (NA-220H/8025). Se realizaron un mínimo de 2 aspiraciones por región explorada. Si la muestra era positiva se realizaban 1 o 2 pases más para obtener bloque celular.

Tras la intervención, los pacientes se sometieron a los siguientes cuidados:

- Monitorización del nivel de conciencia y de constantes.
- Profilaxis antibiótica con amoxicilina-clavulánico o levofloxacino en caso de alergia al primero.
- Tras su recuperación (medida mediante la escala de Aldrete) el paciente es dado de alta con instrucciones. Se le indica que debe permanecer en ayunas al menos 2 horas desde el fin de la prueba, que no debe conducir en 24 horas, y se le entregan unas instrucciones de síntomas que pueden aparecer ese día y los posteriores.

### 3.4. ESTUDIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Durante el procedimiento el patólogo en la sala analizó las extensiones teñidas mediante la técnica de *Diff-Quick* o hematoxilina-eosina. Se consideró muestra positiva cuando había células malignas, negativa y válida si había linfocitos y no había células malignas. La muestra fue no adecuada cuando en ausencia de lo anterior había celularidad bronquial, necrosis, células sanguíneas o escaso material que era insuficiente para diagnóstico. Una vez que las extensiones fueron examinadas por el patólogo, se fijaron en alcohol al 95% y fueron enviadas al laboratorio. Además, se realizó bloque celular colocando la muestra directamente en formol después de obtener material suficiente en las extensiones.

### 3.5. VARIABLES ESTUDIADAS

#### Paciente

##### 1. Sexo:

- Masculino.
- Femenino.

2. Edad en el momento de la prueba: años.

### **Pruebas previas al procedimiento**

1. TC axial: lado de tumor:

- Derecho.
- Izquierdo.

2. PET: nivel de captación SUV de las adenopatías:

- SUV máximo de cada adenopatía.
- Captación tumoral ( $SUV \geq 2,5$ ).
- No captación tumoral ( $SUV < 2,5$ ).

### **Estadificación**

1. Clasificación del mediastino: normal o patológico.

2. Motivo de la estadificación:

- PET positivo.
- Ganglios en TC mayores de 10 mm (cuando no hay PET).
- Tumor central.
- Tumor de bajo SUV.
- Afectación N1.
- Tumor sólido mayor de 3 cm.

### **Hallazgos en cada región ganglionar**

1. Resultado de punción:

- No representativo de ganglio (muestra no válida).
- Material insuficiente (muestra no válida).
- Antracosis (muestra no válida).
- Negativo para células malignas.
- Sospechoso de malignidad.
- Neoplasia.
- Displasia.
- Metaplasia.
- Proceso linfoproliferativo.
- Inflamación bronquial o linfadenitis crónica.
- Inflamación bronquial o linfadenitis aguda.
- Granulomas necrotizantes.

- Necrosis caseosa sin granulomas.
  - Micrometástasis.
2. Tamaño medido por ecobroncoscopia: en milímetros (mm).
  3. Número de punciones: número.
  4. Región puncionada por EBUS: 2R, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L, 12R, 12L (Figura 10).
  5. Región puncionada por EUS: región subcarinal vía posterior (región 7p), región 8, región 9, región paratraqueal izquierda vía posterior (región 4Lp), tronco celíaco, suprarrenal izquierda (Figura 10).

### **Aspectos del procedimiento**

#### 1. Sedación:

- Anestesia general.
- Sedación con propofol, midazolam, fentanilo y combinaciones de estos fármacos.

#### 2. Tolerancia de la prueba definida por el paciente como:

- Buena.
- Regular.
- Mala.

#### 3. Complicaciones:

- Desaturación: SpO<sub>2</sub> por pulsioximetría <90%.
- Hemorragia:
  - Leve: precisa aspiración.
  - Moderada: precisa aspiración y tratamiento con hemostáticos tópicos.
  - Grave: precisa intubación orotraqueal e ingreso hospitalario.
- Necesidad de ingreso: sí o no.
- Vómitos.
- Bradicardia: frecuencia cardíaca menos de 50 latidos por minuto.
- Hipotensión: tensión arterial sistólica menor de 90 mmHg.
- Crisis hipertensiva: tensión arterial sistólica mayor de 200 mmHg en más de dos determinaciones.
- Broncoespasmo: objetivado por auscultación en plano anterior y que precise tratamiento.

- Laringoespasma: objetivado por estridor inspiratorio y que precisa tratamiento.
- Neumotórax: sospecha por auscultación y comprobación por ecografía o radiografía de tórax.
- Depresión respiratoria: desaturación importante que requiere al menos uso de Ambú®.
- Arritmia grave: taquiarritmia que precisa tratamiento.
- Parada cardiorrespiratoria.
- Sedación no adecuada: insuficiente o excesiva que obliga a suspender la prueba.
- Atelectasia: sospecha por auscultación y comprobada por radiografía de tórax.

4. Patólogo en sala (ROSE):

- No disponible.
- Muestra positiva para malignidad.
- Muestra con linfocitos y negativa para malignidad.
- Muestra no válida.

**Resultados**

1. Diagnóstico de EBUS, EUS y diagnóstico definitivo mediante técnica quirúrgica:

- No diagnóstico.
- Cáncer de pulmón según clasificación patológica OMS 2015.
- Inflamatorio.
- Sarcoidosis.

2. Estadio mediastínico: N1, N2 o N3.

3. Método de confirmación:

- Mediastinoscopia.
- Biopsia quirúrgica (resección+ linfadenectomía).

**Estadificación**

1. Estadificación según 8ª edición de descriptivos TNM: T0, T1, T2, T3, T4, N0, N1, N2, N3, M0, M1a, M1b, M1c. En algunos pacientes no se realizó el muestreo de la afectación N1 por lo que se mostrarán posteriormente con la nomenclatura N0-N1.

### 3.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para calcular el tamaño muestral tuvimos en cuenta que potencialmente habría un 10% de CPNM en una población de 350.000 habitantes en nuestra área de salud. Por tanto, con un cálculo de 3.500 pacientes con CPNM y con un margen de error del 4% y para un nivel de confianza del 95%, el número de pacientes de la muestra global necesarios para nuestro estudio era de 204.

#### 3.6.1. Variables cualitativas

Para determinar las correlaciones se utilizaron análisis de frecuencias, tablas de contingencia y test de Chi cuadrado. Además, se expresó su valor absoluto y su porcentaje.

En el análisis bivalente de estas variables se aplicó la prueba de Chi cuadrado, y el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas fueron menores de 5.

En todos los contrastes se consideró estadísticamente significativo un valor de p menor o igual a 0,05.

#### 3.6.2. Variables cuantitativas

Se expresaron con su media y desviación estándar y para calcular sus diferencias se utilizó la media de la diferencia y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). La comparación en estas variables se llevó a cabo aplicando la prueba t de Student para muestras independientes.

#### 3.6.3. Relación entre variables cualitativas y cuantitativas

Para determinar la relación entre variables cuantitativas y cualitativas dicotómicas se utilizó la T de Student.

#### 3.6.4. Concordancia entre variables

Para evaluar la concordancia entre las distintas variables se utilizó el índice Kappa, que se define como una medida estadística que ajusta el efecto del azar en la proporción de la concordancia observada para elementos cualitativos. En este estudio, se usó para establecer las concordancias o índices de validez de las pruebas EBUS o EBUS-EUS comparado con el *gold* estándar.

A continuación, mostramos los grados de acuerdo en función de la cifra del índice Kappa (Tabla 11).

Tabla 11. Grados de acuerdo en función del índice Kappa.

Kappa	Grado de acuerdo
<0,00	Sin acuerdo
0,01 – 0,20	Insignificante
0,21 – 0,40	Discreto
0,41 – 0,60	Moderado
0,61 – 0,80	Sustancial
0,81 - 1	Casi perfecto

### 3.6.5. Parámetros de precisión de las pruebas

La validez de las pruebas EBUS, EUS y la combinación de ambas en los distintos grupos, se determinó usando las fórmulas habituales (Figura 14).

Se calculó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, y los cocientes de probabilidades positivo y negativo. Además, se realizaron tablas de contingencia 2x2 frente al *gold estándar*.

Se calculó también el índice de Youden (IY) para las diferentes pruebas. Este índice es una medida conjunta de eficiencia de un medio diagnóstico. Su estructura algebraica es la siguiente:  $IY = S + E - 1 = S - (1 - E)$ . Simplemente refleja la diferencia entre la tasa de verdaderos positivos y la de falsos positivos. Un buen test debe tener alta esta diferencia. Teóricamente, es igual a 1 sólo cuando la prueba diagnóstica es perfecta, esto es, cuando la  $S + E = 2$ , de modo que también puede decirse que cuanto más cercano a 1, mejor es la prueba diagnóstica que se está evaluando. El IY tiene la ventaja de no estar afectado por la selección de la prevalencia, y es preferido por la combinación de los sencillos valores de la sensibilidad y la especificidad.

	Enfermo	Sano	$S = VP / (VP + FN)$ $E = VN / (VN + FP)$ $VPP = VP / (VP + FP)$ $VPN = VN / (VN + FN)$ $CPP = S / (1 - E)$ $CPN = (1 - S) / E$ $IE = (VP + VN) / (VP + VN + FP + FN)$ $IY = S + E - 1$
Positivo	VP	FP	
Negativo	FN	VN	

Figura 14. Tablas "2x2" y fórmulas habituales.

S: sensibilidad, E: especificidad, VPP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo, CPP: cociente probabilidad positivo, CPN: cociente probabilidad negativo, IE: índice de exactitud, IY: índice de Youden.

### 3.6.6. Cálculos adicionales de las pruebas

#### 3.6.6.1. Nomograma de Fagan

Se realizó una representación gráfica de las razones de verosimilitud mediante nomogramas de Fagan. Estos son una herramienta eficaz para calcular la probabilidad postprueba, una vez conocida la probabilidad preprueba y la razón de verosimilitud. Se debe recordar que la probabilidad preprueba suele ser conocida y es la prevalencia de la enfermedad. Una vez calculada la probabilidad postprueba, podremos determinar la necesidad de más pruebas si fuera preciso.

#### 3.6.6.2. Curva ROC

Se calculó, además, el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para relacionar la sensibilidad y especificidad de las variables tamaño y captación SUV de las adenopatías puncionadas. La curva ROC es un gráfico resultante de combinar los múltiples pares de valores que pueden tomar la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica, en función de los diferentes puntos de corte que se consideren para establecer el diagnóstico, cuando el resultado no es variable dicotómica sino continua. El objetivo de estas curvas fue buscar un punto de corte que nos permitiera calcular la probabilidad de malignidad previa de las adenopatías.



### 3.6.6.3. NNT y RAR

Otro cálculo realizado fue el número de pacientes que fue “necesario tratar” o NNT. Este parámetro se utilizó para calcular cuántos EUS debíamos realizar para detectar un caso más con metástasis ganglionares, que no fuera detectado por el EBUS. Es el recíproco de la reducción absoluta de riesgo, la cual también fue calculada.

La reducción absoluta de riesgo se calcula como la diferencia entre el riesgo en el grupo control y el riesgo en el grupo de estudio. En nuestro caso, calculamos cuanto se reducía el riesgo al realizar EBUS-EUS en comparación con realizar EBUS de manera única.

El procesamiento y análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete estadístico Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión SPSS 23. Para algunas rutinas se utilizaron los programas Epidat 3,1 y Epidat 4,2.

## 3.7. ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda de referencias bibliográficas se utilizó el método de palabras clave, consulta a informantes clave y método de la bola de nieve. La búsqueda se realizó utilizando el programa C17 del servicio de biblioteca “on line” de la Junta de Castilla y León. Las principales bases de datos consultados fueron PubMed y la Cochrane Library. Las referencias bibliográficas se citaron siguiendo las normas de Vancouver 110 en el paquete informático de gestión de referencias bibliográficas Zotero.

## 3.8. FINANCIACIÓN Y CONFLICTO DE INTERESES

Este proyecto no dispone de financiación alguna y, por tanto, carece de conflictos de intereses.

Tanto el ecobroncoscopio, como el ecoendoscopio pertenecen a la Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista y a la Unidad de Intervencionismo del servicio de Aparato Digestivo del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca respectivamente. Todos los fungibles utilizados para la realización de las pruebas fueron aportados por el hospital dentro de la práctica clínica asistencial habitual. No se realizó ninguna prueba adicional a los pacientes incluidos en el estudio.



## **IV. RESULTADOS**



El estudio incluyó al inicio 293 pacientes a los que se les indicó EBUS-EUS. De estos, se descartaron 89 por no estar disponible el EUS (30,4%). Además, un paciente fue retirado del estudio por tener muestra no válida con el EBUS-EUS. Finalmente se incluyeron 203 pacientes. Se realizaron 2 grupos en función del tipo de afectación mediastínica en las pruebas de imagen (TC y/o PET) (Figura 15):

- Grupo A: 45 pacientes con mediastino normal (22,2%).
- Grupo B: 158 pacientes con mediastino patológico (77,8%).

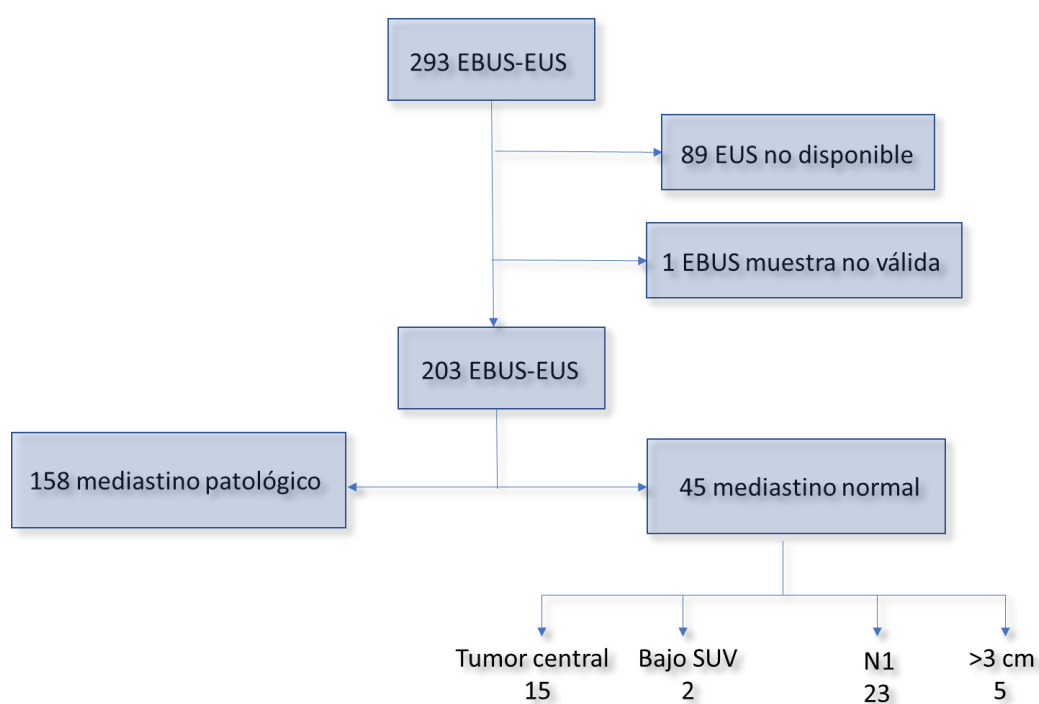


Figura 15. *Flow chart* del estudio.

El período de estudio fue de enero de 2010 a agosto 2017.

Las pruebas realizadas por año fueron las siguientes: 2010: 13, 2011: 16, 2012: 28, 2013: 23, 2014: 30, 2015: 29, 2016: 29, 2017: 35.

Tras un aumento anual al inicio del estudio, desde el año 2014 al 2016 el número de procedimientos se mantuvo estable. En el último año de estudio se realizaron el mayor número de pruebas (35) (Figura 16).

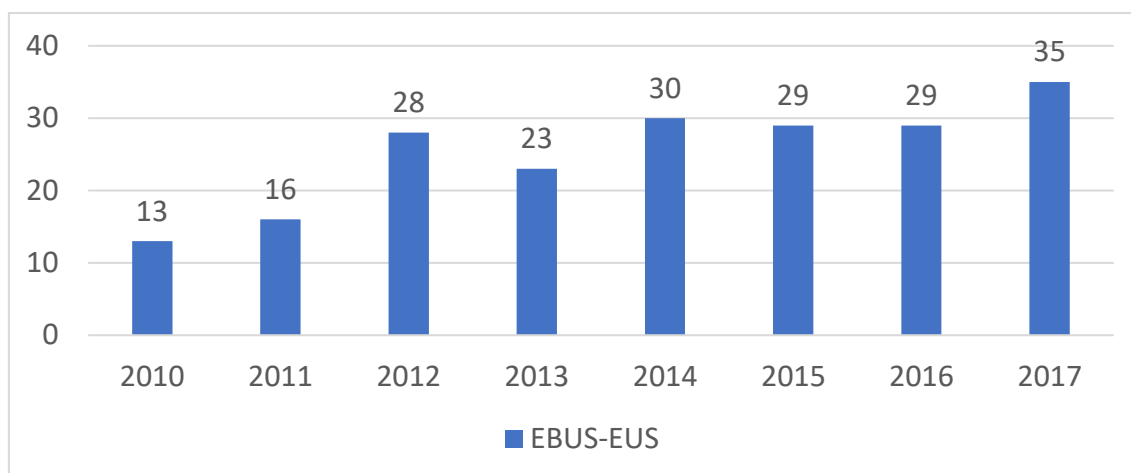


Figura 16. Número de pruebas anuales durante el estudio.

De los 203 pacientes incluidos en el estudio, el 77,8% tenía afectación del mediastino (158 pacientes) frente al 22,2% que tenían un mediastino radiológicamente normal (45 pacientes) (Tabla 12).

Tabla 12. Distribución de pacientes según afectación radiológica del mediastino.

Mediastino	Frecuencia	Porcentaje
<b>Normal</b>	45	22,17%
<b>Patológico</b>	158	77,83%
<b>Total</b>	203	100%

En los pacientes con mediastino radiológicamente normal se diferenciaron los siguientes grupos (Figura 17):

- pacientes con sospecha de afectación N1: 23 (51,1%).
- pacientes con tumor central: 15 (33,3%).
- pacientes con tumor mayor de 3 cm: 5 (11,1%).
- pacientes con tumor de bajo SUV: 2 (4,5%).

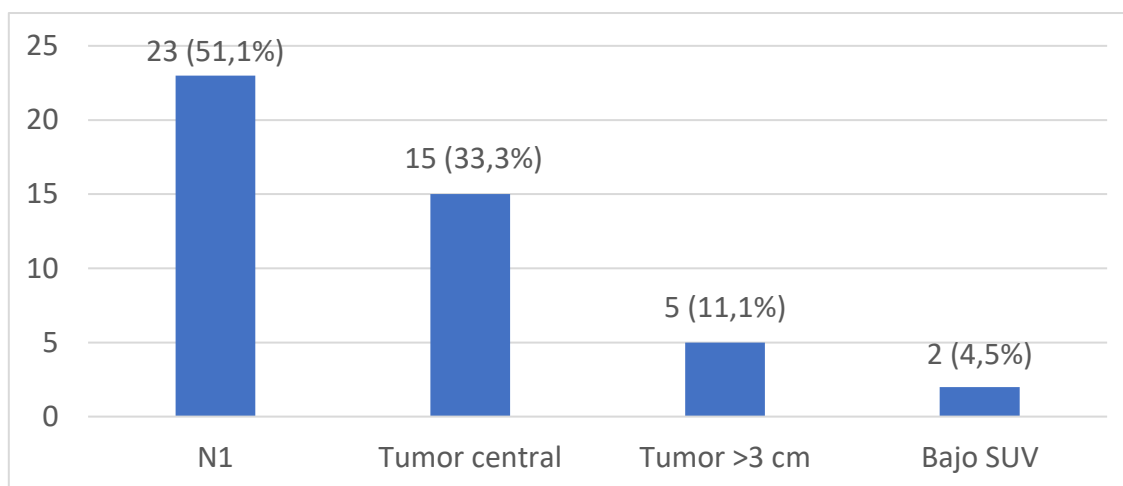


Figura 17. Distribución en grupos de mediastino normal.

A continuación, se muestran los resultados de las variables analizadas en el grupo de mediastino normal.

## VARIABLES ANALIZADAS EN EL GRUPO DE MEDIASTINO NORMAL (GRUPO A)

### 4.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

#### 4.1.1. Sexo

De los 45 pacientes con mediastino normal 39 fueron hombres (86,7%) y 6 fueron mujeres (13,3%) (Figura 18).

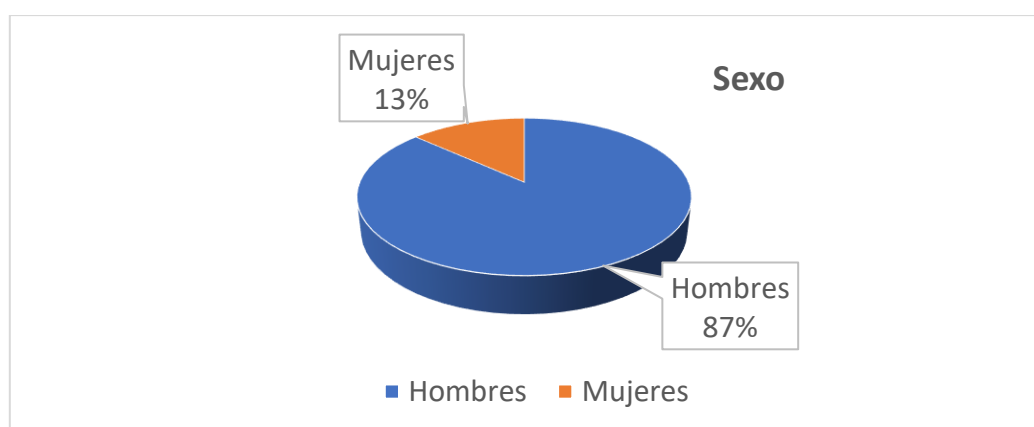


Figura 18. Distribución por sexo en el mediastino normal.

La tasa de afectación mediastínica es similar en hombres y en mujeres, por lo que no está influida por el sexo ( $p=0,5563$ ) (Tabla 13).

Tabla 13. Distribución de pacientes según enfermedad mediastínica y sexo.

Sexo	Neoplasia	No neoplasia	Total	p
Hombre	18	21	39	
Mujer	2	4	6	
Total	20	25	45	0,5563

#### 4.1.2. Edad

La edad media de los pacientes fue de  $67,9 \pm 8,7$  años.

No se observan diferencias en la media de edad de los pacientes con afectación mediastínica o sin ella. ( $p=0,2580$ ) (Tabla 14).

Tabla 14. Distribución de pacientes según enfermedad mediastínica y edad.

	Neoplasia	No neoplasia	p
Media	66,25	69,24	
Desviación estándar	9,089	8,368	
Tamaño de muestra	20	25	0,2580

#### 4.1.3. Lado del tumor

La distribución de pacientes según el lado del tumor fue: 26 pacientes (57,8%) con tumor en el lado derecho y 19 pacientes (42,2%) con tumor en el lado izquierdo (Figura 19).

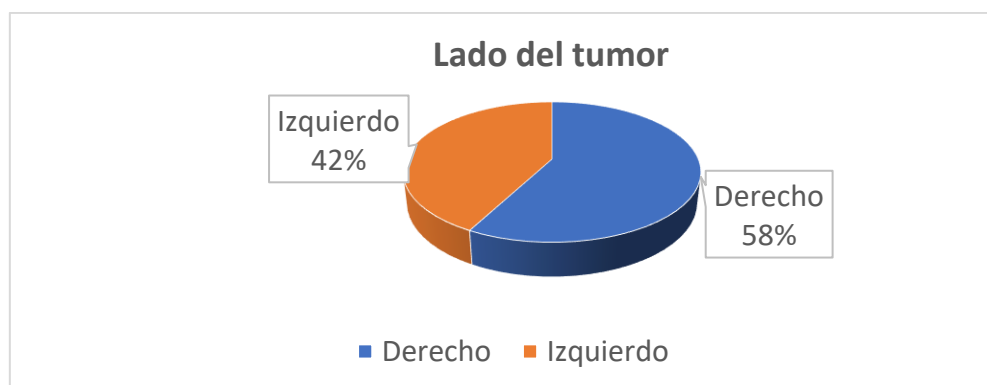


Figura 19. Localización del tumor en los pacientes con mediastino normal.



La tasa de afectación mediastínica es independiente del lado del tumor ( $p=0,3447$ ) (Tabla 15).

Tabla 15. Distribución de pacientes según enfermedad mediastínica y lado del tumor.

Lado Tumor	Neoplasia	No neoplasia	Total	p
<b>Derecho</b>	10	16	26	
<b>Izquierdo</b>	10	9	19	
<b>Total</b>	20	25	45	0,3447

## 4.2. VARIABLES RELACIONADAS CON EL PROCEDIMIENTO

### 4.2.1. Pacientes sometidos a EBUS-EUS

De los 45 pacientes del grupo A, en 29 de ellos (64,4%) se realizó una exploración combinada (EBUS-EUS). En 16 pacientes (35,6%), se realizó solo EBUS. En estos 16, no se continuó con el EUS ya que el citólogo en sala (ROSE) indicó positividad de las muestras del EBUS

A continuación, se muestra un *flow chart* según la disponibilidad de ROSE y resultado de EBUS.

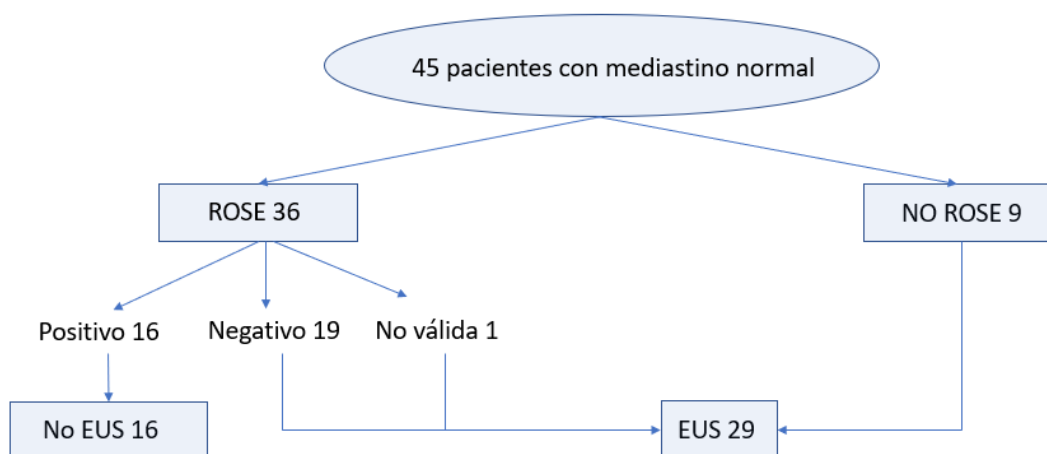


Figura 20. Disponibilidad de ROSE y resultados del EBUS.

#### 4.2.2. Regiones puncionadas

Se realizaron 139 punciones en las siguientes regiones ganglionares: 4R (n=22), 4L (n=16), 7 (n=34), 10R (n=4), 10L (n=3), 11R (n=15), 11L (n=11), 12R (n=2), 7 por EUS (n=19), 8 (n=6), 9 (n=1), 4L por EUS (n=2), suprarrenal izquierda (n=3), adenopatía en el tronco celiaco (n=1) (Figura 21).

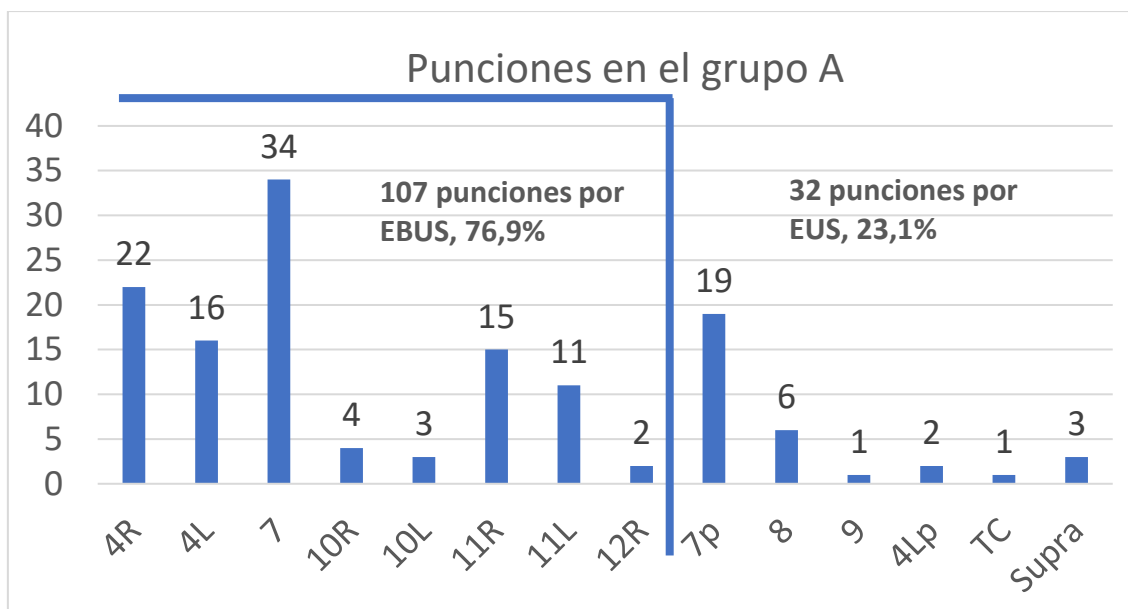


Figura 21. Regiones puncionadas.

#### 4.2.3. Tamaño medio de las adenopatías

El tamaño medio de las adenopatías puncionadas mediante EBUS-EUS fue  $8,81 \pm 3,38$  mm. Esta medición fue realizada en ecobroncoscopia, por tanto, hubo algunas adenopatías que superaron ligeramente los 10 mm, como se puede apreciar en el tamaño medio y la desviación estándar.

Se realizaron curvas COR con el objetivo de buscar un punto de corte para el tamaño de las adenopatías que determine el riesgo de malignidad. Los mejores valores estadísticos se obtuvieron para un punto de corte de 7,5 mm, con una sensibilidad del 60%, una especificidad del 50% y un área bajo la curva de 0,555. Estos valores indican que esta variable no es útil en la predicción de malignidad (Figura 22).

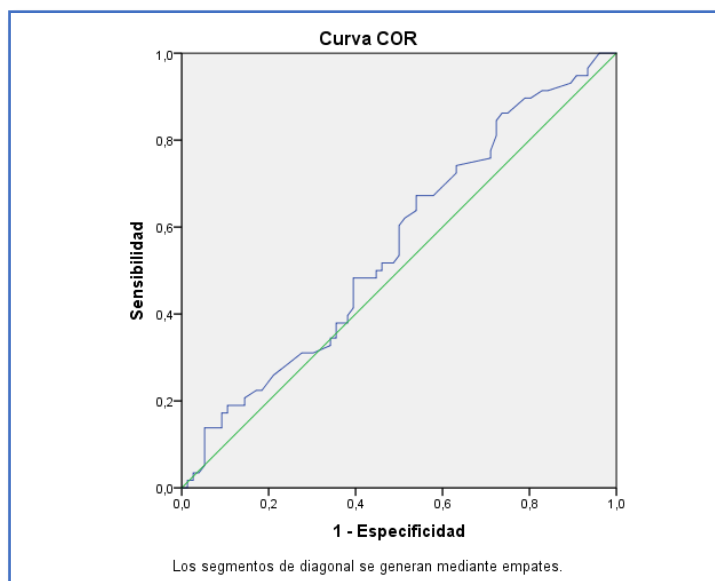


Figura 22. Curva COR para tamaño de adenopatías.

#### 4.2.4. Captación de las adenopatías (SUV máximo)

La media del SUV máximo de las adenopatías fue de  $1,17 \pm 2,90$ . Con la desviación estándar podemos observar que algunas adenopatías superaban el valor de SUV de 2,5 que se utilizó para clasificar al paciente como grupo A (mediastino normal). Esto es debido a la inclusión de las adenopatías hiliares ipsilaterales en el cálculo de la media del SUV de las adenopatías, las cuales podían tener captaciones mayores de 2,5 sin afectar a la caracterización del paciente como mediastino radiológicamente normal.

Se realizaron curvas COR con el objetivo de buscar un punto de corte para el SUV máximo de las adenopatías que determine el riesgo de malignidad. El punto de corte que obtuvo los mejores resultados estadísticos fue de 0,95, con una sensibilidad del 30%, una especificidad del 80% y un área bajo la curva de 0,555. Tampoco esta variable, por tanto, es útil en la predicción de malignidad (Figura 23).

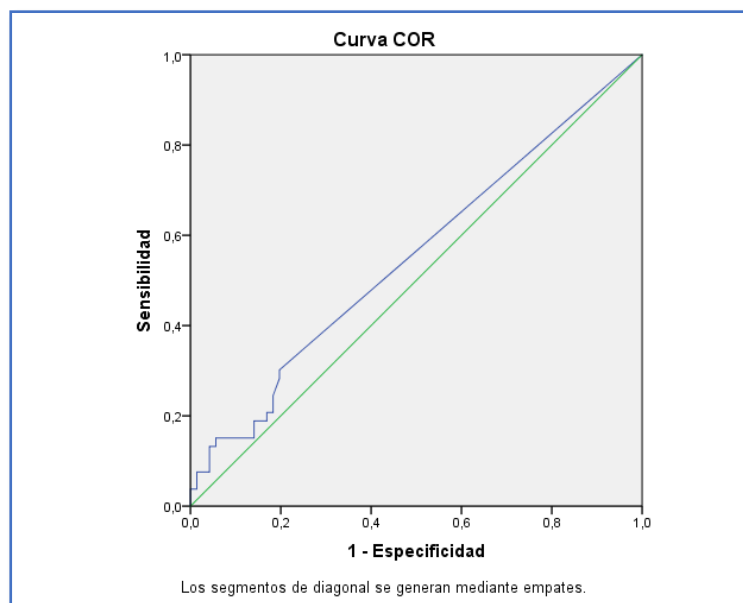


Figura 23. Curva COR para SUV de adenopatías.

#### 4.2.5. Número de punciones por paciente

El número de punciones por paciente fue de  $3,33 \pm 1,40$ .

Mostramos a continuación una tabla resumen de tamaño, captación y número de punciones de las adenopatías (Tabla 16).

Tabla 16. Datos de variables relacionadas con el procedimiento.

	Media	Desviación estándar	Punto de corte	Área bajo la curva
<b>Tamaño (mm)</b>	8,81	3,38	7,5	0,555
<b>Captación (SUVmax)</b>	1,17	2,90	0,95	0,555
<b>Nº Punciones</b>	3,33	1,40	-	-

#### 4.2.6. Citólogo en sala o ROSE

Se realizó análisis in situ (ROSE) de las muestras en 36 pacientes (80%), mientras que en 9 de ellos (20%) no estaba disponible. De los 36 casos en los que se realizó ROSE, 16 fueron positivos, 19 negativos, y otro fue no válido (Tabla 17).

Tabla 17. Resultado de ROSE en las punciones por EBUS-EUS.

ROSE	Frecuencia	Porcentaje
No disponible	9	20%
Negativa	19	42,2%
No válida	1	2,3%
Positiva	16	35,5%
Total	45	100%

También se calculó si la presencia del citólogo en sala (ROSE) tenía influencia en los valores predictivos de la prueba con el objetivo de determinar la necesidad de ROSE. No se observaron diferencias entre la presencia o ausencia de ROSE en la rentabilidad diagnóstica final de la prueba ( $p=0,8637$ ).

Se realizó además un análisis de concordancia de los resultados obtenidos en el ROSE respecto al diagnóstico final del EBUS-EUS en el laboratorio de Anatomía Patológica. El acuerdo observado fue del 76 % con un valor kappa de 0,52 (IC95%: 0,193-0,851) lo que significa acuerdo sustancial (Figura 24).

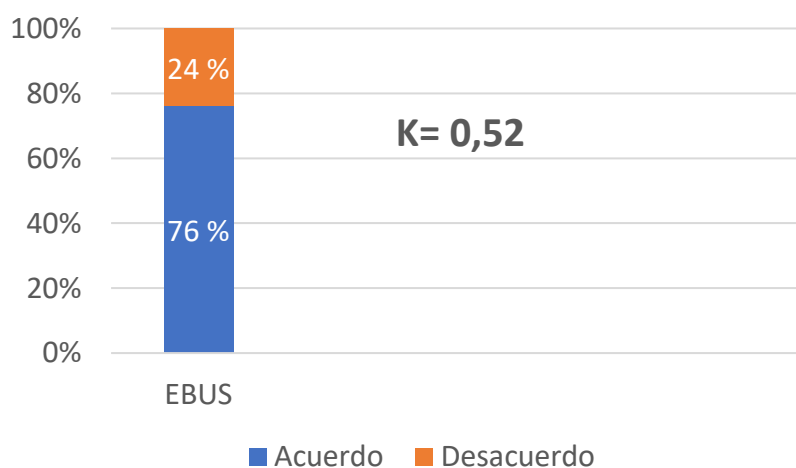


Figura 24. Concordancia entre ROSE y diagnóstico final de EBUS-EUS.

#### 4.2.7. Sedación

En la mayoría de los pacientes, 22 (48,9%) se utilizó propofol y la combinación propofol y fentanilo en 19 pacientes (42,2%) (Figura 25).

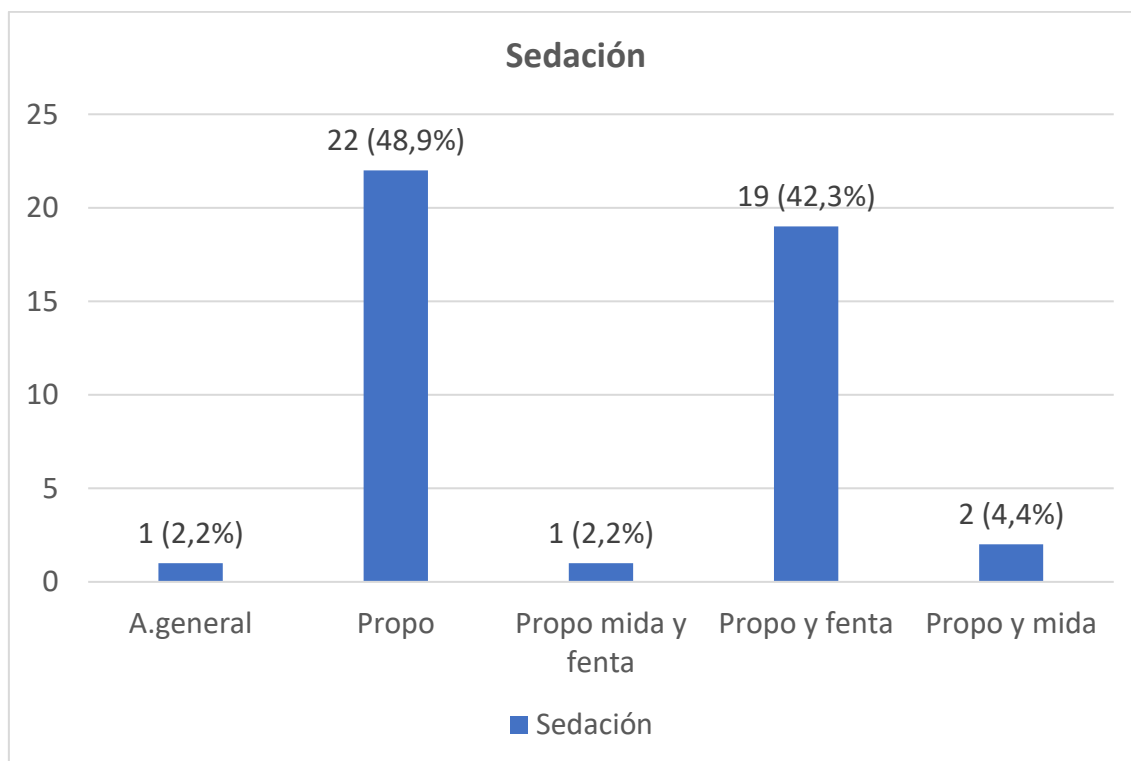


Figura 25. Distribución de tipos de sedación en mediastino normal. A.general: anestesia general, Mida: midazolam, Propo: propofol, fenta: fentanilo.

El propofol como único fármaco fue el sedante más utilizado en ambos tipos de prueba (EBUS y EBUS-EUS), en el EBUS solo, 8 casos (50%) y en la prueba combinada 14 casos (48,3%). También la combinación de propofol-fentanilo se utilizó en 6 casos (37,5%) en el grupo de EBUS solo mientras que en la prueba conjunta EBUS-EUS, este tipo de sedación fue utilizada en 13 pacientes (44,8%). Aparte de esta pequeña diferencia en el número de pacientes sedados con una sustancia u otra, no se observan diferencias significativas en la afectación mediastínica según el tipo de sedación utilizada ( $p=0,7605$ ) (Figura 26).

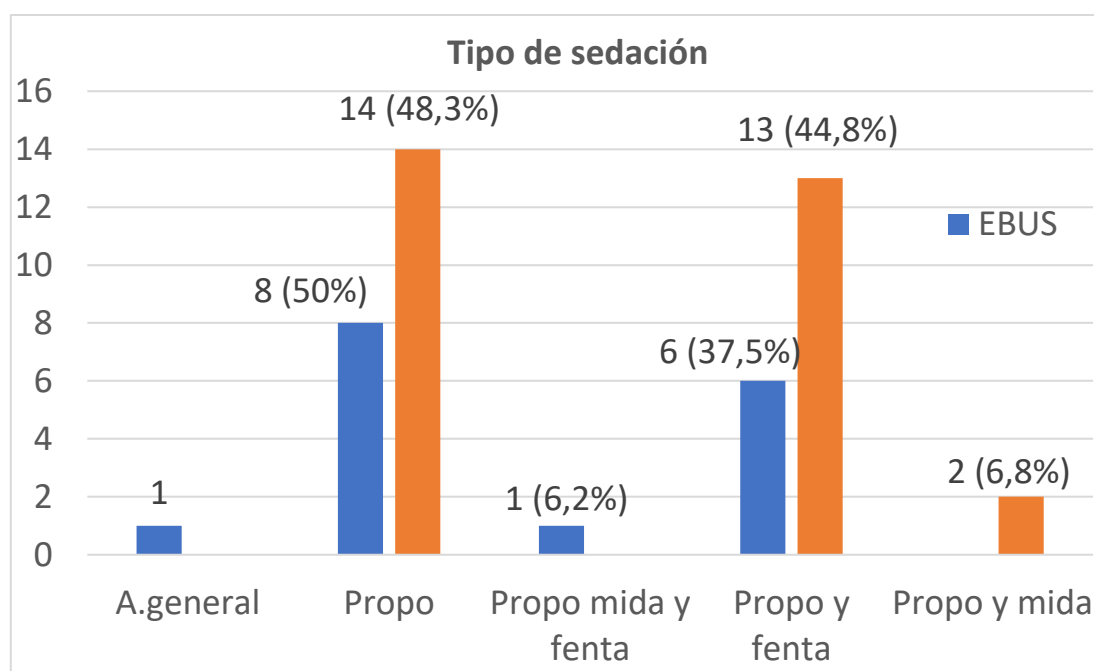


Figura 26. Tipos de sedación en las diferentes pruebas.

A.general: anestesia general, mida: midazolam, Propo: propofol, fenta: fentanilo.

#### 4.2.8. Tolerancia

Respecto al tipo de prueba, EBUS solo o EBUS-EUS, la tolerancia fue buena en los 16 pacientes a los que se realizó EBUS (100%). En el EBUS-EUS fue buena en 28 pacientes (96,5%), todos menos uno, en el que fue regular. No se observan diferencias estadísticamente significativas en la tolerancia en relación con el tipo de prueba realizada ( $p=0,3409$ ).

#### 4.2.9. Complicaciones

En los 45 pacientes con mediastino normal, la tasa total de complicaciones fue de 17,7%. Todas ellas fueron leves. Hubo 7 desaturaciones (15,6%) y una hipotensión (2,2%). En 37 pacientes (82,2%) no hubo ningún tipo de complicación (Tabla 18).

Tabla 18. Distribución de complicaciones en ambas pruebas.

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Desaturación	7	15,6%
Hipotensión	1	2,2%
Ninguna	37	82,2%
<b>TOTAL</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

Respecto a las complicaciones teniendo en cuenta si se realizó EBUS o EBUS-EUS, la complicación más frecuente en el EBUS fue la desaturación, 3 casos (18,7%) y en el EBUS-EUS hubo 4 casos de desaturación leve y otro caso de hipotensión (Tabla 19).

Tabla 19. Distribución de complicaciones según la prueba.

Complicaciones	EBUS	EBUS-EUS	Total
<b>Desaturación</b>	3	4	7
%	18,7%	13,8%	15,6%
<b>Hipotensión</b>	0	1	1
%	0%	3,4%	2,2%
<b>Ninguna</b>	13	24	37
%	81,3%	82,8%	82,2%
<b>Total</b>	16	29	45
%	100%	100%	100%

A pesar de esto, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones entre EBUS y EBUS-EUS ( $p=0,4911$ ).

### 4.3. RESULTADOS DE LOS PROCEDIMIENTOS

#### 4.3.1. Punciones por EBUS

Se realizaron 107 punciones en los 45 pacientes de mediastino normal (grupo A) y se obtuvo muestra válida en el 93,4% de las mismas. En todos los pacientes hubo muestra válida en alguna de las regiones puncionadas.

De estos 45 enfermos, 16 fueron positivos por EBUS, lo que corresponde a un porcentaje del 35,5%. En este grupo, hubo 11 con afectación N2-N3 lo que se corresponde con un 24,4%.

Además, hubo 4 pacientes que fueron falsos negativos (FN) del EBUS (8,8%), 3 en el grupo de tumor central y uno en el grupo de afectación N1. En 3 de ellos las regiones involucradas eran accesibles al EBUS (Tabla 20).



La prevalencia de cáncer mediante EBUS en el grupo A fue de un 44,4% (20 pacientes de 45).

Tabla 20. Falsos negativos del EBUS.

Lado tumor	Tipo mediastino	EBUS Regiones puncionadas	Dco final	Región FN	Estadio final	Notas
Der	Tumor central	4R,4L,7	Epd	4R	N2	Micrometástasis en 4R
Der	Tumor central	4R, 4L,7	Adc	7	N2	+ en 7p en EUS
Izq	Tumor central	7	Epd	7	N2	+ en 7p en EUS
Izq	N1	4R,4L,7	Adc	9	N2	9 +, no accesible en EBUS

Der: derecho, Izq: izquierdo, Adc: adenocarcinoma, Epd: epidermoide.

#### 4.3.2. Punciones por EUS

Se realizaron 32 punciones y se obtuvo muestra válida en el 81,2% de las mismas.

Se realizó EUS en 29 pacientes (64,4%). De estos, 3 fueron positivos (6,6%). La prevalencia de cáncer mediante EUS fue de un 6,6% (3 pacientes de 45).

#### 4.3.3. Punciones por EBUS-EUS

Se realizaron 139 punciones y se obtuvo muestra válida en el 90,5% de las punciones. En todos los pacientes hubo muestra válida en algunas de las regiones muestreadas.

De los 45 pacientes, 19 fueron positivos por EBUS-EUS (42,2%) (Tabla 21).

Además, hubo solo un FN por lo que la tasa de FN disminuye de un 8,8% que había en el EBUS, a un 2,2% por la prueba combinada. Este FN fue por micrometástasis de carcinoma epidermoide en la región 4R en un tumor localizado en el pulmón derecho.

Tabla 21. Resultados en las diferentes técnicas.

	EBUS	EUS	EBUS-EUS	+ <i>Gold</i> estándar
<b>Positivos</b>	16 (35,5%)	3 (6,6%)	19 (42,2%)	20 (44,4%)
<b>FN</b>	4 (8,8%)	-	1 (2,2%)	
<b>Prevalencia de N2-N3</b>	11 (24,4%)	3 (6,6%)	14 (31,1%)	15 (33,3%)

De los 19 pacientes positivos en el EBUS-EUS (42,2%), 5 fueron N1 (26,3%), 11 fueron N2 (57,9%) y 3 fueron N3 (15,8%). Por lo tanto, la tasa de N2-N3 detectada por EBUS-EUS fue de 31,1% (14 pacientes).

Si tenemos en cuenta los resultados de la prueba *gold* estándar, el porcentaje final de afectación mediastínica N2-N3 mediante EBUS-EUS en nuestra serie de pacientes con mediastino normal fue de 33,3% (14 pacientes detectados por la prueba combinada y un FN de esta detectado en la cirugía) (Figura 27).

Así, la prevalencia final de enfermedad metastásica en cualquier estadio N fue de 44,4% y de afectación N2-N3 de 33,3%.

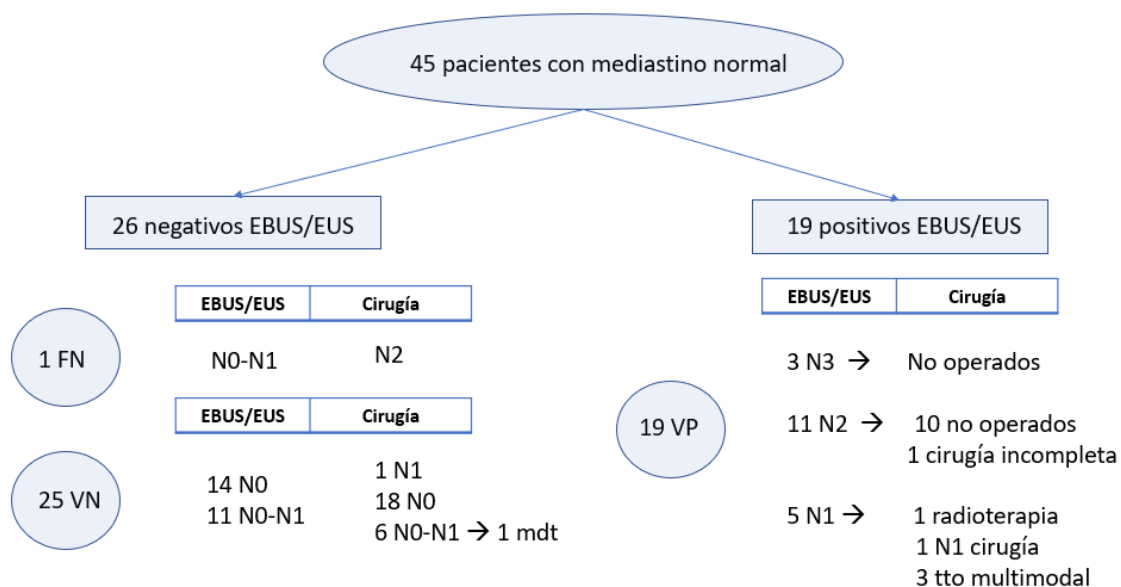


Figura 27. Resultados de EBUS-EUS de los pacientes con mediastino normal.

Mdt: mediastinoscopia, tto: tratamiento.

#### 4.3.4. Resultados definitivos tras la prueba de confirmación

##### 4.3.4.1. Prevalencia global

De los 45 pacientes con mediastino normal, 26 fueron negativos en EBUS-EUS y 19 positivos (Figura 27). De estos, 15 tuvieron afectación N2-N3 tras los métodos de confirmación, 14 diagnosticados por EBUS-EUS y un falso negativo de esta prueba que fue positivo en la cirugía. Por lo tanto, la prevalencia de N2-N3 final en nuestra serie fue de 33,3%.

##### 4.3.4.2. Prevalencia por grupos

- Tumor central: de los 15 pacientes incluidos en este grupo, 6 pacientes fueron positivos (5 pacientes positivos en N2, uno en N3) y un falso negativo en N2. La prevalencia de N2-N3 en este grupo fue de 46,7% (Tabla 22).
- Tumor con N1: de los 23 pacientes incluidos en este grupo, hubo 8 pacientes positivos (6 positivos en N2 y 2 en N3). La prevalencia de N2-N3 en este grupo fue de 34,8% (Tabla 22).
- En el resto de los grupos de mediastino normal no hubo ningún positivo a nivel de N2-N3.

Tabla 22. Prevalencias N2-N3 en el grupo completo y por grupos.

	Grupo completo	Tumor central	Tumor con N1
<b>Prevalencia N2-N3</b>	15 (33,3%)	7 (46,7%)	8 (34,8%)

#### 4.3.5. Método de confirmación (Figura 27)

##### 4.3.5.1. Cirugía

- Todos los pacientes que tuvieron un EBUS-EUS negativo (26 casos) se sometieron a cirugía salvo uno, que fue sometido a mediastinoscopia. De estos pacientes, 18 fueron N0, 5 fueron N0-N1, 1 fue N1 y el paciente de la mediastinoscopia fue N0-N1. Como se comentó previamente, un paciente fue N2 tras la cirugía.
- Los pacientes positivos por EBUS-EUS fueron 19 casos, de los que 2 se sometieron a cirugía, uno fue N2 en EBUS-EUS y otro N1 en EBUS-EUS.

#### 4.3.5.2. Mediastinoscopia

- Sólo un paciente con EBUS-EUS negativo se sometió a una mediastinoscopia. El resultado de este paciente fue N0-N1.

#### 4.3.5.3. Ninguno

En general, los pacientes positivos (19 casos) no se sometieron a ninguna prueba de confirmación, excepto 2 pacientes ya comentados anteriormente. De los 17 pacientes sin prueba de confirmación, el estadio fue:

- Estadio N3: 3 pacientes.
- Estadio N2: 10 pacientes.
- Estadio N1: 4 pacientes. A pesar del estadio no fueron sometidos a cirugía por decisión posterior en el comité multidisciplinar. Uno de ellos fue tratado con radioterapia y 3 con tratamiento multimodal.

### VARIABLES ANALIZADAS EN TODOS LOS PACIENTES

#### 4.4. VALIDEZ DIAGNÓSTICA

##### 4.4.1. Prueba EBUS

##### 4.4.1.1. Mediastino normal, grupo A

En las pruebas realizadas mediante EBUS a los pacientes con mediastino normal se diagnosticaron correctamente el 91,11% (IC95%: 81,69%-100%) de los pacientes, con una S del 80% (IC95%: 59,97%-100%), un VPN del 86,21% (IC95%: 71,93%-100%) y un cociente de probabilidades negativo (LR-) de 0,20 (Tabla 23, Tabla 24).

Tabla 23. "2x2" para EBUS respecto a *gold* estándar en el grupo A.

Gold estándar			
EBUS M. Normal	Positivo	Negativo	Total
Positivo	16	0	16
Negativo	4	25	29
Total	20	25	45

Tabla 24. Estadísticos de precisión de EBUS en el grupo A.

EBUS M. Normal	Valor	IC 95%	
<b>Sensibilidad</b>	80%	59,97%	100%
<b>Especificidad</b>	100%	98%	100%
<b>Índice de validez</b>	91,11%	81,69%	100%
<b>Valor predictivo +</b>	100%	96,88%	100%
<b>Valor predictivo -</b>	86,21%	71,93%	100%
<b>Prevalencia</b>	44,44%	28,82%	60,07%
<b>Índice de Youden</b>	0,80	0,62	0,98
<b>LR +</b>	-	-	-
<b>LR -</b>	0,20	0,08	0,48
<b>Probabilidad postprueba</b>	13,8%	-	-

#### 4.4.1.2. Mediastino patológico, grupo B

En las pruebas realizadas mediante EBUS a los pacientes con mediastino patológico se diagnosticaron correctamente el 95,57% (IC95%: 92,04%-99,09%) de los pacientes, con una S del 95,12% (IC95%: 90,91%-99,34%), un VPN del 85% (IC95%: 72,68%-97,32%) y un cociente de probabilidades negativo (LR-) de 0,05 (Tabla 25, Tabla 26).

Tabla 25. "2x2" para EBUS respecto a *gold* estándar en el grupo B.

EBUS M. Patológico	Gold estándar		
	Positivo	Negativo	Total
<b>Positivo</b>	117	1	118
<b>Negativo</b>	6	34	40
<b>Total</b>	123	35	158

Tabla 26. Estadísticos de precisión de EBUS en el grupo B.

EBUS M. Patológico	Valor	IC 95%	
<b>Sensibilidad</b>	95,12%	90,91%	99,34%
<b>Especificidad</b>	97,14%	90,19%	100%
<b>Índice de validez</b>	95,57%	92,04%	99,09%
<b>Valor predictivo +</b>	99,15%	97,07%	100%
<b>Valor predictivo -</b>	85%	72,68%	97,32%
<b>Prevalencia</b>	77,85%	71,06%	84,64%
<b>Índice de Youden</b>	0,92	0,86	0,99
<b>LR +</b>	33,29	4,82	229,87
<b>LR -</b>	0,05	0,02	0,11
<b>Probabilidad postprueba</b>	15%	-	-

#### 4.4.1.3. Muestra global

En las pruebas realizadas mediante EBUS en la muestra global, se diagnosticaron correctamente el 94,58% (IC95%: 91,22%-97,94%) de los pacientes, con una S del 93% (IC95%: 88,48%-97,54%), un VPN del 85,51% (IC95%: 76,48-94,54%) y un cociente de probabilidades negativo (LR-) de 0,07 (Tabla 27, Tabla 28).

Tabla 27. "2x2" para EBUS respecto a *gold* estándar en la muestra global.

<i>Gold estándar</i>			
EBUS M. Global	Positivo	Negativo	Total
<b>Positivo</b>	133	1	134
<b>Negativo</b>	10	59	69
<b>Total</b>	143	60	203

Tabla 28. Estadísticos de precisión de EBUS en la muestra global.

EBUS M. Global	Valor	IC 95%	
<b>Sensibilidad</b>	93,01%	88,48%	97,54
<b>Especificidad</b>	98,33%	94,26%	100%
<b>Índice de validez</b>	94,58%	91,22%	97,94%
<b>Valor predictivo +</b>	99,25%	97,42%	100%
<b>Valor predictivo -</b>	85,51%	76,48%	94,54%
<b>Prevalencia</b>	70,44%	63,92%	76,97%
<b>Índice de Youden</b>	0,91	0,86	0,97
<b>LR +</b>	55,80	7,99	389,92
<b>LR -</b>	0,07	0,04	0,13
<b>Probabilidad postprueba</b>	14,5%	-	-

#### 4.4.1.4. Nomogramas de Fagan en EBUS

A continuación, mostramos la probabilidad postprueba reflejada a través de nomogramas de Fagan según los tipos de mediastino (Figura 28).

Para el grupo A fue de 13,8%, para el grupo B de 15% y para la muestra global de 14,5%.

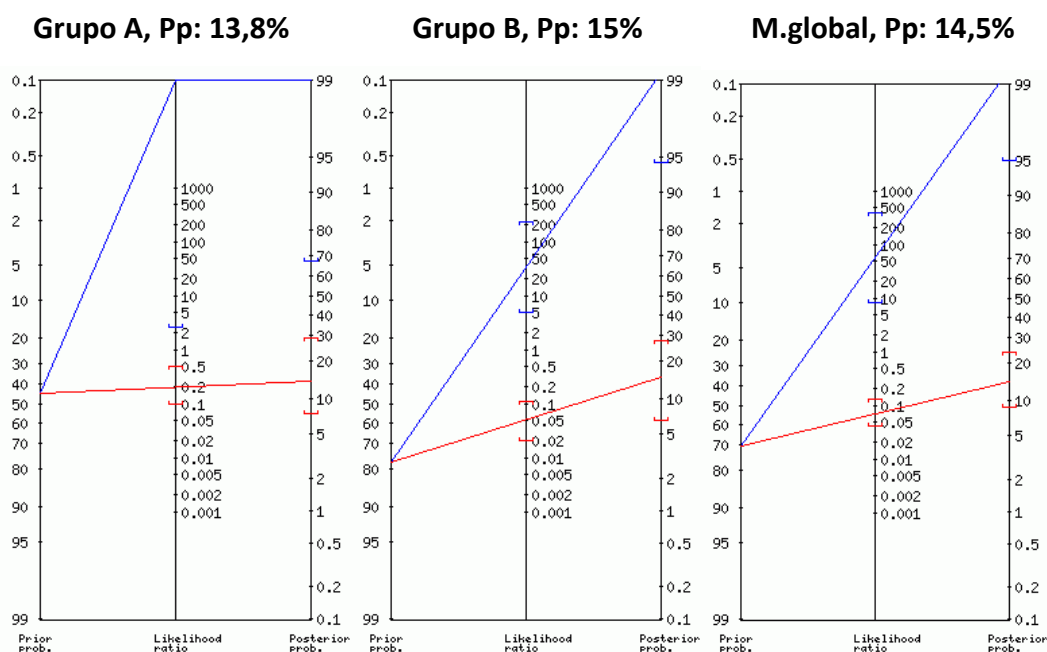


Figura 28. Nomogramas de Fagan en EBUS para mediastino normal, mediastino patológico y muestra global respectivamente. Pp: probabilidad postprueba.

A continuación, mostramos una tabla con los estadísticos de mayor interés para la prueba EBUS en los diferentes grupos (Tabla 29).

Tabla 29. Estadísticos de mayor interés en los diferentes grupos para la prueba EBUS.

	Grupo A	Grupo B	M. global
<b>Sensibilidad</b>	80%	95,12%	93,01%
<b>VPN</b>	86,21%	85%	85,51%
<b>Precisión</b>	91,11%	95,57%	94,58%
<b>LR -</b>	0,20	0,05	0,07
<b>Probabilidad postprueba</b>	13,8%	15%	14,5%
<b>Índice de Youden</b>	0,80	0,92	0,91

VPN: valor predictivo negativo, LR -: cociente de probabilidades negativo.

#### 4.4.2. Prueba EBUS-EUS

##### 4.4.2.1. Mediastino normal, grupo A

En las pruebas realizadas mediante EBUS-EUS al grupo de mediastino normal se diagnosticaron correctamente el 97,78% (IC95%: 92,36%-100%) de los pacientes, con una S del 95% (IC95%: 82,95%-100%), un valor predictivo negativo del 96,15% (IC95%: 86,84%-100%) y un cociente de probabilidades negativo (LR-) de 0,05 (Tabla 30, Tabla 31).

Tabla 30. "2x2" para EBUS-EUS respecto a *gold* estándar en el grupo A.

	<i>Gold estándar</i>		
EBUS-EUS M. Normal	Positivo	Negativo	Total
<b>Positivo</b>	19	0	19
<b>Negativo</b>	1	25	26
<b>Total</b>	20	25	45



Tabla 31. Estadísticos de precisión de EBUS-EUS en el grupo A.

EBUS-EUS M. Normal	Valor	IC 95%	
<b>Sensibilidad</b>	95%	82,95%	100%
<b>Especificidad</b>	100%	98%	100%
<b>Índice de validez</b>	97,78%	92,36%	100%
<b>Valor predictivo +</b>	100%	97,37%	100%
<b>Valor predictivo -</b>	96,15%	86,84%	100%
<b>Prevalencia</b>	44,44%	28,82%	60,07%
<b>Índice de Youden</b>	0,95	0,85	1,05
<b>LR +</b>	-	-	-
<b>LR -</b>	0,05	0,01	0,34
<b>Probabilidad postprueba</b>	3,8%	-	-

#### 4.4.2.2. Mediastino patológico, grupo B

En las pruebas realizadas mediante EBUS-EUS al grupo de mediastino patológico se diagnosticaron correctamente el 96,20% (IC95%: 92,91%-99,50%) de los pacientes con una S del 96,06% (IC95%: 92,29%-99,84%), un valor predictivo negativo del 85,71% (IC95%: 72,69%-98,74%) y un cociente de probabilidades negativo (LR-) de 0,04 (Tabla 32, Tabla 33).

Tabla 32. "2x2" para EBUS-EUS respecto a *gold estándar* en el grupo B.

EBUS-EUS M. Patológico	<i>Gold estándar</i>		
	Positivo	Negativo	Total
<b>Positivo</b>	122	1	123
<b>Negativo</b>	5	30	35
<b>Total</b>	127	31	158

Tabla 33. Estadísticos de precisión de EBUS-EUS en el grupo B.

EBUS-EUS M. Patológico	Valor	IC 95%	
<b>Sensibilidad</b>	96,06%	92,29%	99,84%
<b>Especificidad</b>	96,77%	88,94%	100%
<b>Índice de validez</b>	96,20%	92,91%	99,50%
<b>Valor predictivo +</b>	99,19%	97,19%	100%
<b>Valor predictivo -</b>	85,71%	72,69%	98,74%
<b>Prevalencia</b>	80,38%	73,87%	86,89%
<b>Índice de Youden</b>	0,93	0,86	1,00
<b>LR +</b>	29,78	4,33	204,84
<b>LR -</b>	0,04	0,02	0,10
<b>Probabilidad postprueba</b>	14,3%	-	-

#### 4.4.2.3. Muestra global

En las pruebas realizadas mediante EBUS-EUS en la muestra global se diagnosticaron correctamente el 96,55% (IC95%: 93,80%-99,31%) de los pacientes, con una S del 95,92% (IC95%: 92,38%-99,46%), un valor predictivo negativo del 90.16% (IC95%: 81,87%-98,46%) y un cociente de probabilidades negativo (LR-) de 0,04 (Tabla 34, Tabla 35).

Tabla 34. 2x2" para EBUS-EUS respecto a *gold* estándar en la muestra global.

EBUS.EUS M. Global	<i>Gold estándar</i>		
	Positivo	Negativo	Total
<b>Positivo</b>	141	1	142
<b>Negativo</b>	6	55	61
<b>Total</b>	147	56	203

Tabla 35. Estadísticos de precisión de EBUS-EUS en la muestra global.

EBUS-EUS M. Global	Valor	IC 95%	
<b>Sensibilidad</b>	95,92%	92,38%	99,46%
<b>Especificidad</b>	98,21%	93,85%	100%
<b>Índice de validez</b>	96,55%	93,80	99,31%
<b>Valor predictivo +</b>	99,30%	97,57%	100%
<b>Valor predictivo -</b>	90,16%	81,87%	98,46%
<b>Prevalencia</b>	72,41%	66,02%	78,81%
<b>Índice de Youden</b>	0,94	0,89	0,99
<b>LR +</b>	53,71	7,70	374,78
<b>LR -</b>	0,04	0,02	0,09
<b>Probabilidad postprueba</b>	9,8%	-	-

#### 4.4.2.4. Nomogramas de Fagan en EBUS-EUS

La probabilidad postprueba reflejada a través de nomogramas de Fagan según los tipos de mediastino fue de 3,8% para el grupo A, 14,3% para el grupo y de 9,8% para la muestra global de pacientes (Figura 29).

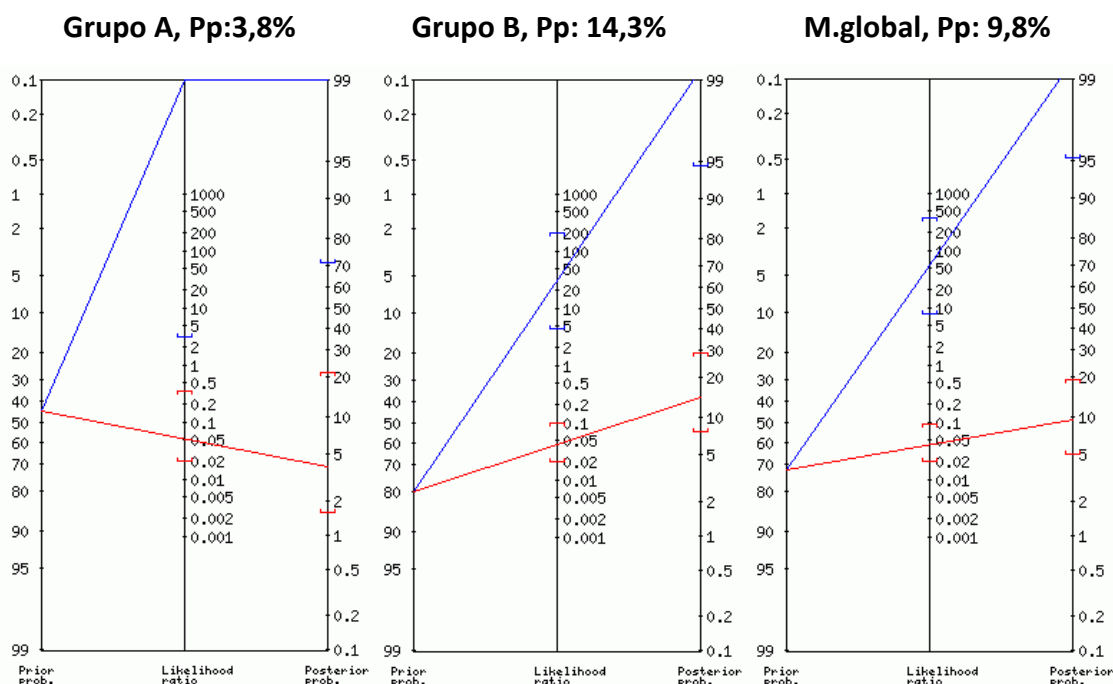


Figura 29. Nomogramas de Fagan en EBUS-EUS para mediastino normal, mediastino patológico y muestra global respectivamente. Pp: probabilidad postprueba.

A continuación, mostramos una tabla con los estadísticos de mayor interés para la prueba EBUS-EUS en los diferentes grupos (Tabla 36).

Tabla 36. Estadísticos de mayor interés en los diferentes grupos para la prueba EBUS-EUS.

	Grupo A	Grupo B	Muestra global
<b>Sensibilidad</b>	95%	96,06%	95,92%
<b>VPN</b>	96,15%	85,71%	90,16%
<b>Precisión</b>	97,78%	96,20%	96,55%
<b>LR -</b>	0,05	0,04	0,04
<b>Probabilidad postprueba</b>	3,8%	14,3%	9,8%
<b>Índice de Youden</b>	0,95	0,93	0,94

VPN: valor predictivo negativo, LR -: cociente de probabilidades negativo.

#### 4.5. AUMENTO DEL NÚMERO DE DIAGNÓSTICOS POR LA PRUEBA COMBINADA

##### 4.5.1. Diagnósticos exclusivos por EUS

##### 4.5.1.1. Mediastino normal, grupo A

En este grupo, en 3 pacientes se obtuvo el diagnóstico únicamente por esta prueba, lo que supone el 6,6% de los pacientes del grupo de mediastino normal (Tabla 37).

Tabla 37. Diagnósticos realizados únicamente por EUS.

Tipo mediastino	Lado tumor	EBUS	EUS	Estadio EBUS	Estadio EUS
Pat	Izq	4R -, 4L -, 7 -	8 +	N0-N1	N2
Nor	Der	4R -, 4L nv, 7 nv	7p +	N0-N1	N2
Nor	Izq	7 -	7p +, TC -	N0-N1	N2
Nor	Izq	4R -, 7 nv	9 +	N0-N1	N2
Pat	Der	-	Supra +	-	M1b

Der: derecho, Izq: izquierdo, Pat: patológico, Nor: normal.

Uno de los pacientes tenía un tumor derecho. En este, todas las regiones puncionadas mediante EBUS fueron negativas o no válidas. Sin embargo, la región 7p fue positiva en el EUS. En otro paciente, mediante el EBUS se puncionó únicamente la región 7 que fue negativa, y por el contrario, mediante el EUS la región 7p fue positiva. Ambos pacientes pasaron de tener afectación N0-N1 a N2. Finalmente, el otro paciente de mediastino normal tenía un tumor izquierdo. En este, la región 4R fue negativa tras el EBUS y la región 7 no válida. Al realizar EUS, la región 9 fue positiva. Estos diagnósticos exclusivos del EUS produjeron un aumento de sensibilidad en este grupo del 15% y de un 6,6% en la precisión de la prueba (Tabla 38).

Tabla 38. Aumento de sensibilidad y precisión en la prueba combinada en el grupo A.

	Sensibilidad	Precisión
<b>EBUS</b>	80%	91,11%
<b>EBUS-EUS</b>	95%	97,78%
<b>Diferencia</b>	15%	6,67%

Estos cambios en los estadísticos de precisión se deben a que la prueba EBUS-EUS detectó 3 pacientes más que con el EBUS solo. Esto determinó el aumento de sensibilidad (Tabla 39).

Tabla 39. Pacientes con enfermedad mediastínica detectados por las diferentes pruebas en el grupo A.

	Sensibilidad	Nº pacientes detectados
<b>EBUS</b>	80%	16
<b>EBUS-EUS</b>	95%	19
<b>Diferencia</b>	+ 15%	+3 pacientes (+6,6%)

#### 4.5.1.2. Mediastino patológico, grupo B

En este grupo, en 2 pacientes se obtuvo el diagnóstico únicamente mediante EUS, y en estas 2 ocasiones se produjo también un cambio de estadio al realizar la prueba (1,26% de los pacientes de este grupo) (Tabla 37).

En uno de estos casos, todas las adenopatías puncionadas en el EBUS fueron negativas y sin embargo con EUS se puncionó la región 8 que fue positiva. Por tanto, el estadio cambió de N0-N1 a N2. En el otro caso, las adenopatías visualizadas en el EBUS eran menores de 5 mm, y sin embargo en el EUS se pudo puncionar la glándula suprarrenal izquierda que fue positiva, obteniéndose así un estadio M1b.

Estos diagnósticos exclusivos del EUS produjeron un aumento de sensibilidad en este grupo del 0,9% y de un 0,7% en la precisión de la prueba.

Se observa que el cambio al añadir EUS es mucho menor que en el grupo de pacientes de mediastino normal (Tabla 40).

Tabla 40. Aumento de sensibilidad y precisión en la prueba combinada en el grupo B.

	Sensibilidad	Precisión
<b>EBUS</b>	95,12%	95,57%
<b>EBUS-EUS</b>	96,06%	96,20%
<b>Diferencia</b>	+ 0,94	+ 0,63

#### 4.5.1.3. Muestra global

En el global de la muestra el EUS fue positivo en 12 pacientes (5,91% de los pacientes).

De estos, hubo 5 diagnósticos exclusivos. En estos casos, de no haber realizado EUS, no se hubiera obtenido diagnóstico (Tabla 37).

En los 7 pacientes restantes, fueron positivos tanto el EBUS como el EUS. En uno de estos casos, el EUS produjo un cambio de estadio mientras que en el resto no produjo ningún cambio.

#### 4.5.2. Cambio de estadificación por EUS

En este apartado, se incluyen los 5 pacientes donde el EUS supone un diagnóstico exclusivo, más un caso en el que el EUS fue positivo en la punción de glándula suprarrenal izquierda. Así, el cambio de estadificación que aportó el añadir EUS al EBUS en global fueron 6 casos, lo que supone un 2,95% del total (Tabla 41).

Tabla 41. Cambios de estadificación por EUS.

Tipo mediastino	Lado tumor	EBUS	EUS	Estadio EBUS	Estadio EUS
Pat	Izq	4R -, 4L -, 7 -	8 +	N0-N1	N2
Nor	Der	4R -, 4L nv, 7 nv	7p +	N0-N1	N2
Nor	Izq	7 -	7p +, TC -	N0-N1	N2
Nor	Izq	4R -, 7 nv	9 +	N0-N1	N2
Pat	Der	-	Supra +	-	M1b
<b>Pat</b>	<b>Der</b>	<b>7 +</b>	<b>7p +, Supra +</b>	<b>N2</b>	<b>M1b</b>

En negrita, el paciente el paciente en el que solo se produjo cambio de estadio sin ser diagnóstico exclusivo. Der: derecho, Izq: izquierdo, Pat: patológico, Nor: normal.

Mostramos a continuación la tabla 42 donde se observa el porcentaje de mejoría en la precisión diagnóstica en función del número de pacientes diagnosticados por el EUS cuando se añade al EBUS.

Tabla 42. Aumento en el número de pacientes detectados por el EUS.

	Grupo A	Grupo B	Muestra global
<b>Aumento del nº de pacientes</b>	3/45 (6,66%)	3/158 (1,89%)	6/203 (2,95%)

#### 4.6. ANÁLISIS DE NNT Y RAR

##### 4.6.1. Mediastino normal

Se analizó además el NNT o número necesario a tratar para reducir la presencia de falsos negativos. En este caso, este cálculo correspondería con el número de EBUS-EUS necesarios para disminuir un FN.

En el grupo de mediastino normal, se observa una reducción absoluta del riesgo de obtener falsos negativos (RAR) del 3% cuando se realiza la prueba conjunta EBUS-EUS, siendo el NNT de 33 pacientes para evitar un falso negativo (Tabla 43).

##### 4.6.2. Mediastino patológico

Estos valores también se calcularon para el grupo de pacientes con mediastino patológico y se observó una reducción absoluta del riesgo de obtener falsos negativos

del 1% cuando se realiza la prueba conjunta EBUS-EUS, siendo el NNT de 100 pacientes para evitar un falso negativo (Tabla 43).

#### 4.6.3. Muestra global

Para la muestra global la RAR fue del 4% cuando se realiza la prueba conjunta EBUS-EUS, siendo el NNT de 25 pacientes para evitar un falso negativo (Tabla 43).

Tabla 43. Reducciones de riesgo al realizar la prueba EBUS-EUS en los grupos.

	FN EBUS-EUS	FN EBUS	RR	RRR	RAR	NNT
<b>Grupo A</b>	1	4	0,25	75%	3%	33
<b>Grupo B</b>	5	6	0,83	17%	1%	100
<b>Muestra global</b>	6	10	0,6	40%	4%	25

#### 4.7. CONCORDANCIA DIAGNÓSTICA

Se ha realizado un cálculo de la concordancia del diagnóstico aportado por las pruebas EBUS y EBUS-EUS, y el resultado final obtenido con la prueba *gold* estándar. Se calcularon además los índices Kappa (Tabla 44).

Tabla 44. Acuerdo entre EBUS y EBUS-EUS con el *gold* estándar en los grupos.

		Acuerdo	Kappa
<b>Grupo A</b>	EBUS	91,1%	0,81
	EBUS-EUS	97,8%	0,95
	Diferencia	6,7%	
	p	0,1538	
<b>Grupo B</b>	EBUS	95,5%	0,87
	EBUS-EUS	96,2%	0,88
	Diferencia	0,7%	
	p	0,9218	
<b>Muestra global</b>	EBUS	94,6%	0,87
	EBUS-EUS	96,5%	0,91
	Diferencia	1,9%	
	p	0,1620	



Para la muestra global, el grado de acuerdo está en torno al 95%, dato similar tras añadir EUS al EBUS, con índice kappa en torno a 0,90 en ambos casos, lo que se corresponde con una concordancia excelente.

En el mediastino patológico, los acuerdos también están alrededor del 95%, con un índice Kappa ligeramente inferior a 0,90. El aumento al añadir EUS no alcanza el 1%. Sin embargo, para el mediastino normal, la adición del EUS, hace mejorar el acuerdo casi un 7%. Por tanto, la mejoría en el acuerdo de la prueba al añadir EUS al EBUS respecto al *gold* estándar, es mayor en el mediastino normal que en el mediastino patológico, y aunque la diferencia alcanza el 6,7%, esta no es estadísticamente significativa ( $p=0,1538$ ) (Tabla 44).

#### 4.8. RESUMEN

En la tabla 45 y 46 se muestran los valores de precisión en los diferentes grupos.

Tabla 45. Precisión de las pruebas en mediastino normal, patológico y muestra global.

Prueba	Grupo A	Grupo B	Global
<b>Sensibilidad</b>			
EBUS	80%	95,1%	93%
EBUS-EUS	95%	96%	95,9%
<b>Índice de validez</b>			
EBUS	91,1%	95,5%	94,5%
EBUS-EUS	97,8%	96,2%	96,5%
<b>VPN</b>			
EBUS	86,2%	85%	85,5%
EBUS-EUS	96,1%	85,7%	90,1%
<b>LR-</b>			
EBUS	0,20	0,05	0,07
EBUS-EUS	0,05	0,04	0,04
<b>Pp</b>			
EBUS	13,8%	15%	14,5%
EBUS-EUS	3,8%	14,3%	9,8%
<b>Índice de Youden</b>			
EBUS	0,80	0,92	0,91
EBUS-EUS	0,95	0,93	0,94
<b>Falsos negativos</b>			
EBUS	4	6	10
EBUS-EUS	1	5	6
<b>NNT</b>			
EBUS-EUS	33	100	25

Tabla 46. Mejoría de valores de precisión en el grupo de pacientes con mediastino normal.

	Sensibilidad	VPN	Precisión	LR -	Pp
<b>EBUS</b>	80% (59,9%-100%)	86,2% (71,9%-100%)	91,1% (81,7%-100%)	0,20 (0,08-0,48)	13,8%
<b>EBUS-EUS</b>	95% (82,9%-100%)	96,1% (86,8%-100%)	97,8% (92,4%-100%)	0,05 (0,01-0,34)	3,8%
<b>Variación</b>	+ 15%	+ 9,9%	+ 6,7%	-0,15	- 10%

Pp: probabilidad postprueba.

La realización de la prueba combinada EBUS-EUS en los pacientes con mediastino radiológicamente normal supone un aumento en la sensibilidad (15%), índice de validez (6,6%) y valor predictivo negativo (9,9%) respecto a la prueba única con EBUS, lo que aumenta considerablemente la probabilidad de realizar un diagnóstico correcto.

Esta mejoría en la rentabilidad global de la prueba es mayor en el grupo A que en el grupo B (Figura 30, Figura 31).

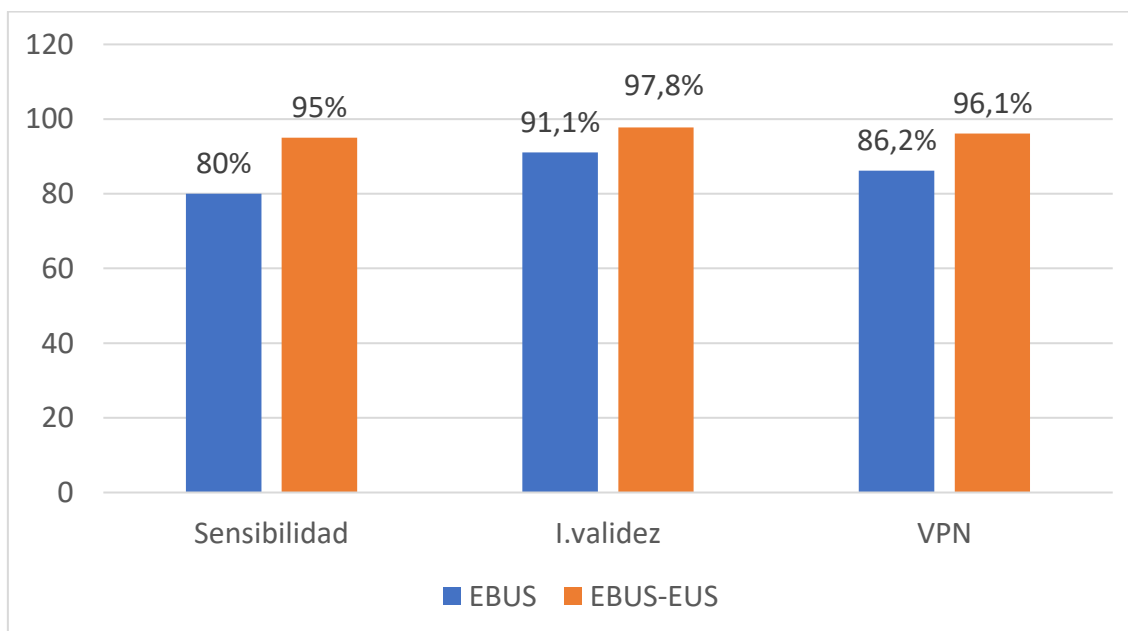


Figura 30. Mejoría de sensibilidad, validez y VPN en el grupo A con la exploración combinada EBUS-EUS.

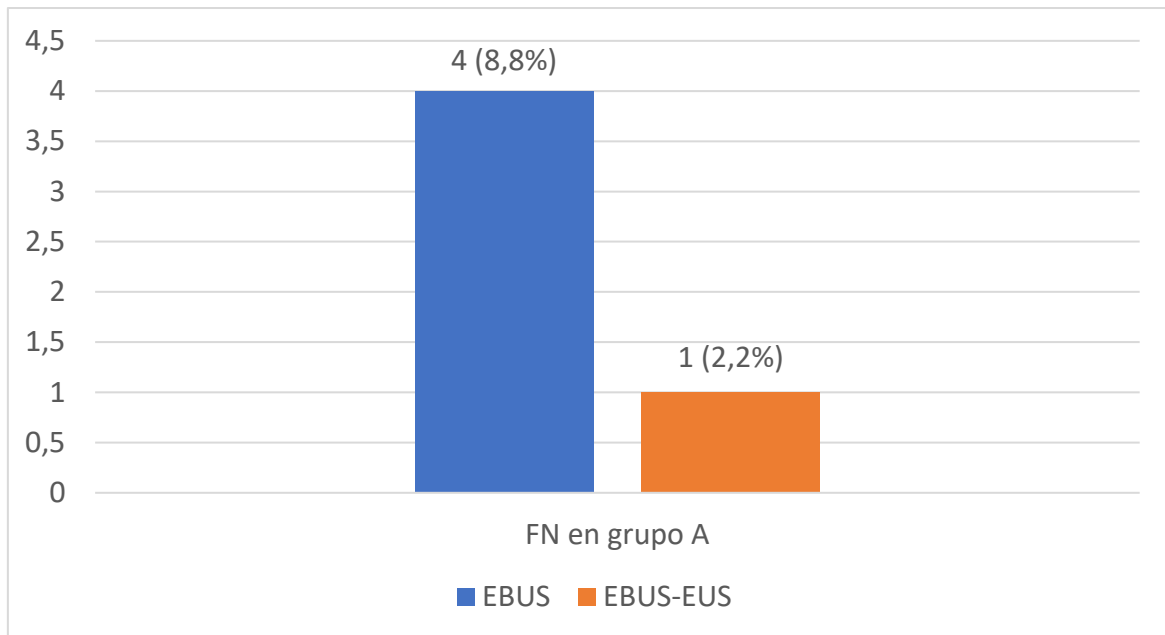


Figura 31. Reducción de FN en el grupo A con la exploración combinada EBUS-EUS.



## **V. DISCUSIÓN**



## 5.1. INTERÉS DEL TEMA

Una correcta estadificación TNM en el CB es esencial para elegir la mejor opción terapéutica y establecer el pronóstico, ya que determina el tratamiento adecuado y evita toracotomías fútiles. Esto es importante porque impacta directamente en la supervivencia y calidad de vida del paciente.

La estadificación del CB se lleva a cabo a través de pruebas de imagen (TC de tórax y PET) y pruebas invasivas como la PTB-EBUS y la PTB-EUS. Respecto a estas últimas, las guías de práctica clínica recomiendan comenzar la estadificación con el muestreo del mediastino mediante técnicas mínimamente invasivas con aguja, como EBUS o EUS. Estas pruebas presentan una rentabilidad comparable a la mediastinoscopia, considerada hasta el momento como el *gold estándar*[1–4]. La combinación de ambas, permite el acceso a la mayoría de las estaciones ganglionares y es más sensible en la detección de metástasis ganglionares que el EBUS o el EUS solos (sensibilidad global de 0,86)[5]. Este incremento de sensibilidad cuando combinamos ambas pruebas puede alcanzar más de un 10% y depende de la calidad del procedimiento[2].

Cuando las técnicas de punción de punción son negativas, se recomienda la confirmación mediante mediastinoscopia en casos con alta probabilidad post-test de malignidad[4,6–8]. Esta llamada “alta probabilidad post-test de malignidad”, definida por De Leyn et al. en las guías de la ESTS, se establece en una probabilidad de afectación ganglionar mayor de 10%. Por tanto, si se obtiene un valor predictivo negativo menor de 90% o una LR mayor de 10, sería preciso realizar mediastinoscopia en los resultados negativos del EBUS-EUS[4].

Todos estos supuestos que parecen aceptados por la comunidad científica, se aplican a la mayoría de los pacientes con CB en los que está indicada la estadificación invasiva por presentar afectación mediastínica en las pruebas de imagen. Sin embargo, en aquellos pacientes que tienen un mediastino radiológicamente normal (PET-TC negativo) no está tan definido. En estos casos se acepta que debe hacerse estadificación cuando hay sospecha de afectación N1 en TC o PET-TC, tumor central, tumor sólido

mayor de 3 cm y, para algunos autores, también el tumor de bajo SUV o tumor del sulcus[3].

Sin embargo, en la estadificación de los pacientes con mediastino normal, las guías de práctica clínica no definen si se debe añadir EUS al EBUS. De hecho, algunos miembros de la comunidad científica no realizan EUS, aunque se ha demostrado en el trabajo de Szlubowski et al.[8] que la rentabilidad de la prueba combinada en estos pacientes es superior a la del EBUS solo. Por ello otros autores si recomiendan su uso de forma sistemática desde el año 2010.

Por otro lado, en estas guías, sí parece que la tendencia es no recomendar mediastinoscopia si las técnicas de punción son negativas en este tipo de pacientes, dada la baja prevalencia de afectación metastásica en estos casos.

Recientemente se han publicado 2 metaanálisis sobre pacientes con CPNM y mediastino radiológicamente normal[10,11].

Según los resultados del primero de ellos, la estadificación mediante EBUS-EUS en pacientes con mediastino normal es la opción más adecuada, ya que diagnostica un 4,89% más de casos y disminuye el número de procedimientos necesarios para detectar otro caso (NNT). Además, apoya la posibilidad de realizar posteriormente mediastinoscopia si los resultados son negativos, aunque sin dar una explicación clara a este respecto[10].

El otro metaanálisis es el de El Osta et al., que no analiza la posibilidad de añadir el EUS al EBUS pero insiste en la idea de que tras un EBUS negativo, no sería necesario realizar mediastinoscopia en este grupo de pacientes con mediastino normal[11].

Cabe destacar que de los 19 estudios incluidos en ambos metaanálisis solo en 4 de ellos se investigó la influencia del EUS.

Por tanto, dada la escasa evidencia científica respecto a la realización de la prueba combinada EBUS-EUS en pacientes con CPNM y mediastino radiológicamente normal, decidimos llevar a cabo este estudio y a continuación mostraremos nuestra opinión al respecto.



## 5.2. METODOLOGÍA

### 5.2.1. Población incluida

Se ha realizado un estudio prospectivo a todos los pacientes remitidos a la Unidad de Bronoscopias y Neumología Intervencionista del servicio de Neumología del CAUSA para estadificación mediastínica de CPNM mediante EBUS-EUS.

Se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que eran remitidos para estadificación mediante EBUS-EUS y que cumplían con los criterios de inclusión.

Al inicio del estudio teníamos 293 pacientes, de estos, 89 no fueron incluidos ya que no se les pudo realizar EUS por incompatibilidades con la agenda del endoscopista de Aparato Digestivo. Los 203 pacientes restantes, se dividieron en grupo A (mediastino normal) con 45 pacientes y grupo B (mediastino patológico) con 158 pacientes.

En la mayoría de los casos, la secuencia EBUS realizado por Neumología y tras este, EUS realizado por el servicio de Aparato Digestivo, fue posible. Sin embargo, estos 89 casos tuvieron que ser excluidos del análisis. Esta fue una de las limitaciones de nuestro estudio, por lo que actualmente los broncoscopistas de la Unidad, tras realizar la correspondiente formación, realizan el EUS con el mismo ecobroncoscopio (EUSb), es decir, punción de adenopatías desde el esófago con el ecobroncoscopio.

En el metaanálisis de Korevaar et al. [84] sobre EBUS-EUS recomienda la formación de los neumólogos en EUSb. En el artículo se incide en el uso de EUSb ya que permite realizar el procedimiento en una sola sesión y por el mismo broncoscopista. También es más confortable para el paciente, tiene la misma precisión y es más coste-efectivo

También se excluyó un paciente del estudio por no tener muestra válida con el EBUS-EUS, ya que dificulta el análisis de resultados. En cuanto a la retirada de este paciente, es una práctica habitual en los estudios y creemos que no interfiere en los resultados finales. En el peor de los escenarios podría haber sido incluido como un falso negativo pero no es la práctica habitual en los estudios.

En nuestra muestra, únicamente en 7 casos no se realizó PET (3,4%). Estos pacientes corresponden a la fase inicial del estudio, cuando aún la PET no estaban tan

disponible. En estos pacientes, se consideraron patológicas aquellas adenopatías mayores de 10 mm tal como indican las guías de estadificación[1–4].

## **5.2.2. Procedimiento**

### **5.2.2.1. Uso de EUS convencional VS EUSb**

En nuestro estudio, la PTB-EBUS fue realizada por el neumólogo intervencionista y la PTB-EUS por el especialista de Aparato Digestivo en un mismo acto y en la misma sala de bronoscopias. Primero, se realizó EBUS por parte del neumólogo y posteriormente EUS por parte del endoscopista digestivo, cada uno con su endoscopio específico.

La PTB-EBUS es habitualmente realizada por neumólogos. Sin embargo, el uso de PTB-EUS suele estar limitado a especialistas del Aparato Digestivo, ante la ausencia de formación de los neumólogos en este procedimiento en nuestro país.

La desventaja de realizar la técnica por parte del especialista de Aparato Digestivo es su falta de disponibilidad, además de que, al ser dos técnicas, el coste es mayor, y se emplea más tiempo en el procedimiento.

Por todo esto, ya en el 2009 se describió por Hwangbo et al.[81] la posibilidad de realizar EUS con el mismo ecobroncoscopio, es decir, EUSb. La ventaja respecto al EUS convencional es la disponibilidad, reducción del tiempo de exploración y de los costes, aunque también existen algunas desventajas como: menor visión en vía digestiva, menor profundidad de penetración, peor calidad de imagen US (50-70º), menor longitud del endoscopio, imposibilidad de angular la aguja, orientación anatómica, visualización de lesiones paraesofágicas, y por último la falta de formación en exploraciones digestivas.

Otros autores como Szlubowski et al.[110], confirman las ventajas del EUSb tanto en disponibilidad como en reducción de tiempos. En este aspecto, la duración de la exploración fue 10 minutos menos para el EUSb (15 minutos VS 25 minutos) lo que influyó en el confort del paciente y en el coste-efectividad. Entre las ventajas del EUS convencional se encuentra la mejor visualización de la glándula suprarrenal izquierda y mayor rendimiento diagnóstico, aunque no se alcanzó significación estadística.

También, los falsos negativos en el grupo de EUSb fueron levemente mayores, aunque sin significación estadística.

En el metanálisis de Dhooria et al., se concluye que el uso del ecobroncoscopio a través del esófago (EUSb) es una técnica segura y efectiva para acceder al mediastino y que nos otorga un mayor rendimiento diagnóstico que la PTB-EBUS de manera aislada. En este metaanálisis, se aumentó el rendimiento un 8% al añadir EUSb al EBUS en el mismo procedimiento. La sensibilidad de la técnica combinada ascendió hasta 91%, similar a la obtenida por Zhang et al.[5,61] mientras que en el grupo de PTB-EBUS fue del 80%. Cabe destacar que los datos de estos estudios son de CPNM en general, y no se refieren específicamente a pacientes con mediastino normal.

En nuestro estudio se realizó EUS convencional. La razón principal fue que el estudio se inició en el año 2010, cuando la implantación del EUSb en España no era reseñable. Otra razón fue la buena colaboración con el servicio de Digestivo. Posteriormente y dado la mayor dificultad para realizar la prueba conjunta tal y como se utilizó en este estudio, los broncoscopistas de la Unidad realizaron formación en EUSb. Actualmente, salvo casos excepcionales, el EUSb es la técnica predominante en nuestro hospital.

#### **5.2.2.2. ROSE**

En nuestro estudio hubo patólogo en la sala (ROSE) en el 80% de los pacientes con mediastino normal. La ausencia de patólogo en la sala se debió a una disminución temporal en los facultativos de Anatomía Patológica.

En nuestra serie, la ausencia o presencia de patólogo en la sala no influyeron en la rentabilidad diagnóstica.

Muchos estudios sostienen que la presencia de ROSE permite reducir el número de pases y el número de procedimientos que se realizan al paciente en su proceso de diagnóstico y estadificación del CPNM, con la consiguiente reducción de las complicaciones. Sin embargo, no influye en la rentabilidad diagnóstica final[111].

En nuestra serie, la concordancia del diagnóstico entre ROSE y diagnóstico final del patólogo en el laboratorio fue buena. El acuerdo observado fue del 76%, con un

índice Kappa de 0,52 (IC95%: 0,193-0,851) lo que supone un acuerdo sustancial. Este alto nivel de acuerdo permite una disminución del número de punciones y del tiempo del procedimiento.

### 5.2.2.3. Tolerancia, complicaciones y sedación

En nuestro estudio, la tolerancia fue buena en todos los pacientes en los que se realizó únicamente EBUS y en el 96,5% de los que se les realizó EBUS-EUS. No hubo, por tanto, diferencias significativas respecto a la tolerancia. Sin embargo, no podemos valorar la tolerancia por separado ya que EBUS y EUS se hacían en el mismo acto. Obviamente, en aquellos pacientes en los que se realizó EBUS-EUS la prueba fue más larga pero la tolerancia fue similar.

En cuanto a la tolerancia de la prueba, en la literatura existen varios estudios, entre ellos el de Kang et al., que han descrito que la tolerancia suele ser mejor en el EUS que en el EBUS[112].

Respecto a las complicaciones, no encontramos diferencias significativas en relación con el tipo de prueba (EBUS o EBUS-EUS). La complicación más frecuente fue la desaturación, pero el escaso número de complicaciones no permite un análisis entre ambos procedimientos.

Ninguna de las complicaciones fue grave en el grupo de pacientes con mediastino normal. Esto define la prueba como un procedimiento seguro tal y como describe la literatura. En el metaanálisis publicado por Bartheld et al., se incluyeron 16.181 pacientes y solo se observaron complicaciones graves en 23 pacientes (0,14%)[64]. En el metaanálisis de Leong et al. que reúne la mayoría de los estudios publicados de estadificación en pacientes con mediastino normal, en uno de los estudios incluidos se describen dos casos de tos grave, en otro estudio se produjo una laceración del bronquio principal izquierdo y en otro una hemoptisis masiva en un paciente. No se comunicó ninguna muerte[10].

Es cierto que como citamos previamente en el artículo de Bugalho et al.[82], en el EUS pueden darse complicaciones mayores como la mediastinitis o una perforación esofágica, siendo ésta especialmente frecuente en niños. Sin embargo, nuestros

resultados son coincidentes con los publicados en la literatura hasta ahora y demuestran la seguridad de las técnicas endosonográficas para la estadificación.

En nuestro estudio, se utilizó siempre sedación moderada excepto en un paciente en el que se realizó la prueba bajo anestesia general. Además, en aquellos pacientes con alto riesgo anestésico se solicitó la presencia de personal médico de la Unidad de Cuidados Intensivos para el manejo de la sedación

En el grupo A, se realizó mayoritariamente sedación con propofol (48,9%) y con propofol y fentanilo (42,3%). Además, no se observaron diferencias en la tasa de afectación mediastínica según el tipo de sedación ( $p=0,7605$ ).

En el manual de aspectos técnicos del EBUS publicado en Chest en 2016[97], se establece que tanto la sedación moderada como la anestesia general, son buenas opciones, ya que no se observan grandes diferencias en seguridad y rendimiento diagnóstico. Además, el metaanálisis publicado en 2016 por Aswanetmanee et al.[113], concluye que no existen diferencias en la precisión de la prueba y la seguridad entre ambas técnicas. Por tanto, recomiendan individualizar la decisión o utilizar la que tengamos disponible en nuestro centro. Por último, existe un estudio publicado en 2019 por Boujaoude et al.[114], en el que a pesar de su naturaleza retrospectiva, concluye que no hay cambios en la precisión de ambas técnicas y que la sedación moderada puede tener menos efectos secundarios y es más barata.

### 5.3. INTERPRETACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

#### 5.3.1. Discusión del objetivo principal

En nuestro estudio la realización de una prueba combinada (EBUS-EUS) en pacientes con CPNM y mediastino radiológicamente normal obtiene mejores resultados en la estadificación que el EBUS como única prueba.

En la estadificación por EBUS en los pacientes con mediastino patológico, obtuvimos una sensibilidad del 95,12%, un valor predictivo negativo del 85%, una precisión del 95,57%, un cociente de probabilidades negativo de 0,05 y un índice de Youden de 0,92. Al realizar la estadificación combinada la sensibilidad aumentó a

96,06%, el VPN fue similar con un valor de 85,71%, el cociente de probabilidades negativo disminuyó a 0,04 y el índice de Youden aumentó a 0,93. Se observa por tanto una leve mejoría en los resultados de la prueba.

Si comparamos estos datos con los de la literatura, observamos que son similares o incluso mejores, ya que los datos publicados en el primer metaanálisis por Zhang[5] sobre la estadificación combinada mostraban una sensibilidad del 86% y un cociente de probabilidades negativo de 0,15.

Con estos resultados, las GPC recomiendan la estadificación combinada en el global de pacientes de CPNM, sin especificar el tipo de mediastino. Sin embargo, las series publicadas por otros autores[9] no recomiendan hacer estadificación combinada si los resultados del PET-TC son negativos.

Cuando analizamos los resultados en los pacientes con mediastino normal al realizar la estadificación combinada, la sensibilidad pasó del 80% al 95%, la precisión del 91,1% al 97,8%, el valor predictivo negativo del 86,2% al 96,1% y la LR - disminuyó de 0,20 a 0,05 (Tabla 46). Cabe destacar el aumento del 15% en la sensibilidad y el hecho diferencial de pasar el cociente de probabilidades negativo de 0,20 a 0,05.

Si comparamos nuestros datos con el estudio de Szlubowski et al.[8], donde se obtuvo una sensibilidad de 68% y un valor predictivo negativo de 91%, podemos observar que nuestras cifras son mejores. Esta diferencia pensamos que podría ser debido a que en nuestra serie incluimos un menor número de pacientes y que no hubo ningún caso de falso positivo, al no confirmarse los resultados positivos del EBUS mediante mediastinoscopia, procedimiento que sí se hizo en el trabajo de Szlubowski[8].

Por un lado, hay que resaltar que esta mejoría de resultados de la prueba combinada respecto a EBUS solo en el mediastino normal es mayor que la observada en el mediastino patológico. Por lo tanto, si la estadificación combinada no se pone en duda en este último grupo, no parece razonable cuestionar, ante la evidencia de nuestros resultados, la necesidad de la prueba combinada en los pacientes con mediastino normal.

Como ya hemos comentado previamente, Szlubowski et al.[8] y Oki et al.[62], ya demostraron una mayor rentabilidad de la estrategia combinada en pacientes con mediastino normal (VPN 86% vs 91%) frente a la estrategia única, datos que se confirman en nuestra serie, donde la rentabilidad de EBUS-EUS es claramente superior que la del EBUS sólo (97,8% frente a 91,1%) El hecho de que en nuestro trabajo la rentabilidad sea superior a la del trabajo de Oki et al.[62], podría explicarse también por la utilización del ecoendoscopio digestivo, que permite mejor visualización y punción que el ecobroncoscopio (EUSb) en las regiones donde el EBUS no alcanza por vía digestiva.

A pesar de los datos arriba expuestos, algunos autores dudan de la necesidad de utilizar esta estrategia combinada en pacientes con mediastino normal. El argumento principal que utilizan es que la tasa de afectación mediastínica en regiones no accesibles al EBUS (regiones 8 y 9) sin afectación de las estaciones mediastínicas superiores es baja[9].

En nuestra serie, los casos de afectación de las regiones 8 y 9 también son escasos ya que de los 3 pacientes positivos por EUS en el grupo A, solo uno fue por positividad en la región 9.

Sin embargo, hay otras dos razones para justificar el uso de la prueba combinada respecto al EBUS solo. La primera es el cambio de estadificación que aporta el EUS y la segunda los diagnósticos exclusivos que se pueden producir por esta prueba.

En nuestra serie de mediastino normal, en 3 pacientes (6,6%) se obtuvo el diagnóstico únicamente por el EUS, y esto supuso además un cambio de estadio.

De los tres pacientes con mediastino normal donde el EUS fue positivo, en uno de ellos estaba afectada la estación 9, por lo que fue diagnóstico exclusivo de EUS ya que las adenopatías puncionadas en EBUS fueron negativas o no válidas. En los otros dos pacientes también aportó información crucial para el diagnóstico y/o la estadificación al obtener información exclusiva de la región 7. En el EUS de ambos, la región 7 fue positiva, mientras que en el EBUS la región 7 en uno fue negativa y en otro no válida.

Por lo tanto, en estos 2 casos, la realización de EBUS y EUS aportó información adicional no por aportar datos sobre regiones no accesibles al EBUS sino porque mejora el muestreo en la región 7, que es accesible por ambas técnicas. En nuestra serie, esta estrategia combinada evitó dos falsos negativos en la región subcarinal y uno en una región no accesible (región 9).

Esto también puede deberse a la realización de EUS con el ecoendoscopio digestivo, en vez de realizar EUSb. El EUS permite una mejor visualización de los ganglios, fundamentalmente en los casos de mediastino normal, donde el tamaño medio de los ganglios es menor que el mediastino patológico. En nuestra serie, el tamaño medio de los ganglios en mediastino normal fue de  $8,81 \pm 3,38$  mm frente a  $11,07 \pm 5,25$  mm en el mediastino patológico.

Finalmente, gracias a la mejoría en los resultados de la prueba combinada respecto al EBUS solo, se observa un aumento en el número de pacientes con afectación metastásica N2-N3 del 6,6%, datos similares a los publicados en el metaanálisis de mediastino normal publicado por Leong[10]. Únicamente tres de los estudios incluidos en este metaanálisis estudiaron este aspecto [8,62,115] y observaron un aumento de afectación N2-N3 de un 4,89%, datos similares a los de nuestro estudio.

Aunque parezcan cifras pequeñas, la importancia de la enfermedad (CB) y su estadificación por su mortalidad y por su tratamiento, hace imprescindible la mayor precisión en el manejo de esta.

### **5.3.2. Discusión de los objetivos secundarios**

#### **5.3.2.1. Prevalencia de enfermedad mediastínica**

La prevalencia de enfermedad N2-N3 en los pacientes con mediastino normal en nuestro grupo es del 33,3%. Si bien esta prevalencia es mayor que en los metaanálisis previamente publicados, en los cuales oscila entre el 15% y el 12,8%[10,11], no es comparable dado que son estudios de EBUS solo y no de prueba combinada. También tenemos datos de estudios recientes como el de Shin et al.[116] donde se detecta una prevalencia N2-N3 similar a estos metaanálisis, alrededor del 13%, y también con una escasa realización de EUS (6,5% de los casos). Este estudio duda acerca de la necesidad de realizar estadificación este tipo de pacientes debido a la baja sensibilidad que



obtienen y la prevalencia antes citada. Esta actitud no parece aplicable a nuestra población por la diferente prevalencia N2-N3 encontrada y nuestra elevada sensibilidad para detectar estos casos (95%).

En los tres estudios donde la prueba es combinada, las prevalencias de N2-N3 son las siguientes: 23,33% en Szlubowski et al.[8], 22,60% en Oki et al.[62] y 24% en el trabajo de Dooms et al.[115]. Estas prevalencias son más similares a la de nuestro trabajo, aunque siguen siendo ligeramente inferiores.

Si analizamos la prevalencia por grupos de mediastino normal, la prevalencia de N2-N3 en nuestra serie fue de 34,8% para el grupo de tumor con N1 y, aún más alta, de 46,7% en el grupo de tumor central.

Los trabajos publicados en la literatura refieren una tasa de afectación mediastínica metastásica del 30% en los tumores con N1 radiológico y del 21% en los tumores centrales, por lo que se recomienda la realización de EBUS para la estadificación del mediastino [4,8,69]. Observamos cifras parecidas en el grupo de pacientes con afectación N1, pero para el grupo de tumor central nuestras cifras son bastante superiores. Sin embargo, las cifras publicadas en la literatura se refieren a afectación N2 y en nuestro trabajo hemos incluido también afectación N3.

Por otro lado, si calculamos la prevalencia de N2-N3 en el EBUS solo, el porcentaje disminuye a 28,8%, dato más parecido al presentado en la literatura.

#### **5.3.2.2. Realización de mediastinoscopia**

Nuestros resultados están acordes con las guías actuales[40], que no recomiendan realizar mediastinoscopia de confirmación tras una prueba combinada negativa. Esto se justifica porque la LR negativa disminuye de 0,20 a 0,05, menor de 0,10 que es el estándar mínimo recomendado por la ESTS[4].

En este sentido se pronuncia también Tournoy et al.[68], quienes argumentan que no es preciso realizar mediastinoscopia de confirmación a este grupo de pacientes al obtener en su trabajo una LR negativa de 0,09.

En el metaanálisis de El Osta et al., también se estudia la necesidad de añadir mediastinoscopia cuando el EBUS es negativo en el mediastino normal. Ellos obtienen

un VPN de 93% por lo que la probabilidad de metástasis ocultas sería de un 7%, y por tanto, también desaconsejan su utilización en esta población[11].

En nuestro estudio, además de calcular el cociente de probabilidades negativo, se ha calculado la probabilidad post-test siendo ésta representada a través de nomogramas de Fagan. Tal como hemos visto, la probabilidad post test de malignidad es muy baja (3,8%), confirmando lo mencionado anteriormente.

### **5.3.2.3. Curvas COR para tamaño y SUV de las adenopatías**

En nuestro estudio no hemos podido determinar un punto de corte para predecir malignidad, ni en relación con el tamaño medio de las adenopatías ni en relación con los valores de SUV de estas.

Como es conocido, el tamaño medio de las adenopatías es un factor que ayuda a determinar la malignidad de las mismas como indican los estudios de García-Olivé et al. y Memoli et al.[117,118]. De manera que las adenopatías más grandes tienen mayor probabilidad de malignidad. Tan es así, que las adenopatías menores de 5 mm tienen una muy pequeña posibilidad de malignidad, y, por lo tanto, no se recomienda su punción [1–4]. Sin embargo, no se conoce el punto de corte que nos ayude a predecir la afectación metastásica en función del tamaño de las adenopatías.

Con el fin de encontrar puntos de corte con valor predictivo calculamos las curvas COR para tamaño y SUV de adenopatías. En el grupo de pacientes con mediastino normal se obtuvo un punto de corte de 7,5 mm a partir del cual aumentaba la posibilidad de malignidad. Sin embargo, el área bajo la curva fue de 0,555 y la sensibilidad de 60% con una especificidad de 50%, datos no válidos para predecir malignidad.

En nuestro estudio se ha considerado un valor de SUV máximo de las adenopatías mayor de 2,5 unidades como sugerente de malignidad, tal como se utiliza en el estudio de Pak et al.[49]. Lamentablemente no hay valores cuantitativos estandarizados que definan una PET patológica. Uno de los criterios es comparar el nivel de captación de la lesión en estudio con la actividad del hígado o del pulmón. En concreto, para las adenopatías mediastínicas se compara con la actividad de los vasos del mediastino. Así, los ganglios con mayor captación de fluorodesoxiglucosa que las estructuras

mediastínicas circundantes se consideran positivos[48]. En otros casos, se establece el punto de corte en un SUV de 2,5, aunque este valor se basa en la captación de las adenopatías cuando el paciente presenta lesiones mayores de 2 cm[49]. Otros autores han utilizado valores distintos como el cociente SUV máximo del mediastino/SUV máximo del tumor mayor de 4[50], SUV máximo en dos tiempos, precoz y tardío[119,120], o el cociente SUV máximo del ganglio/SUV máximo del tumor mayor de 0,71[121].

La captación media de SUV fue de  $1,17 \pm 2,90$  en todas las adenopatías de los pacientes del grupo de mediastino normal. Se observa que según esta media, algunas adenopatías superaban el SUV de 2,5. Esto puede explicarse porque las adenopatías hiliares ipsilaterales no clasificaban al paciente en mediastino normal o patológico, sino que identificaban al subgrupo de sospecha de N1 dentro del mediastino normal.

También se calcularon curvas COR para la captación de SUV de las adenopatías en mediastino normal y se obtuvo un punto de corte de 0,95 con un área bajo la curva de 0,55, una sensibilidad escasa de 30% y una especificidad de 80%. Al igual que con el tamaño de las adenopatías, no consideramos esta medida valorable para predecir malignidad.

#### **5.3.2.4. NNT, RAR y nomograma de Fagan**

En este trabajo encontramos un NNT menor y una RAR mayor al añadir el EUS al EBUS en pacientes con mediastino normal que en los pacientes con mediastino patológico.

Las pruebas diagnósticas en medicina se realizan siempre con el fin de disminuir la incertidumbre acerca del diagnóstico de la enfermedad. Estas pruebas tienen que ser lo más precisas posibles y con la menor morbilidad para que sean rentables en el proceso diagnóstico.

Una de las virtudes es que deben ser coste-efectivas, lo que se puede analizar mediante el estudio de NNT. Es decir, la cantidad de pruebas necesarias para evitar una incorrecta clasificación de un paciente. En nuestro estudio decidimos calcular también

la NNT para reducir un FN porque, en definitiva, la presencia o ausencia de FN es lo que marca los parámetros de precisión.

En nuestra serie se calculó el número de EUS que había que realizar en cada grupo para reducir un falso negativo. En la línea de los resultados comentados, en el grupo de mediastino patológico necesitaríamos realizar 100 procedimientos más para evitar un FN. Sin embargo, en el grupo de mediastino normal sólo habría que realizar 33 procedimientos para evitar un FN, poniéndose de nuevo de manifiesto que la mejoría al añadir EUS al EBUS es mucho mayor en el grupo de mediastino normal respecto al patológico. Además, en el mediastino patológico la reducción absoluta de riesgo era únicamente del 1% mientras que en el mediastino normal esta RAR alcanzaba el 3%.

En el metaanálisis de Leong et al.[10], se obtiene un NNT de 7, dato que se refiere a las pruebas necesarias de EBUS-EUS para evitar un falso negativo de las pruebas de imagen, es decir, para encontrar un caso más de enfermedad mediastínica. En nuestra muestra, este NNT se establece en 16 pruebas. Sin embargo, en este mismo trabajo, si se calculara, tal como hemos realizado nosotros, el número de procedimientos de EUS necesarios para evitar un FN del EBUS, el NNT sería de 21, dato más similar al encontrado en nuestra serie, que fue de 33.

En nuestro estudio se ha representado también la probabilidad postprueba mediante nomogramas de Fagan. Como indicamos previamente, el aporte del EUS al EBUS es más importante en el mediastino normal que en los otros grupos. Esto también se demostró a través de la probabilidad postprueba, ya que el porcentaje de pacientes no detectados por la prueba disminuyó un 10% en los pacientes con mediastino normal, un 0,7% en los pacientes con mediastino patológico y un 4,7% en la muestra global.

#### **5.3.2.5. Concordancia**

La concordancia entre el diagnóstico final de EBUS y EBUS-EUS y el resultado de la cirugía fue muy buena. Además, esta concordancia mejora al añadir EUS en los diferentes grupos.

Los cálculos de concordancia intentan transmitir la coincidencia en el diagnóstico entre la prueba evaluada y el *gold* estándar, lo que supone otra manera de ver la precisión de la prueba.

Los acuerdos obtenidos en nuestro estudio tienen valores en todos los grupos en torno al 95%. Además, todos los índices Kappa están por encima de 0,80, lo que corresponde con un acuerdo “casi perfecto”.

Se observa que en la muestra global el aumento de concordancia al añadir EUS es de un 1,9%, en el mediastino patológico de 0,7% mientras que en el mediastino normal es de 6,7%.

Los datos van en la misma línea que los aportados en la discusión del objetivo principal, ya que la adición del EUS al EBUS mejora la precisión de la prueba en todos los grupos, pero lo hace de forma mucho más importante en el mediastino normal.

#### **5.3.2.6. Falsos negativos**

Los FN por EBUS fueron 10 casos en el total de pacientes analizados, 4 de ellos en el grupo de pacientes con mediastino normal. Tras la realización de EBUS-EUS, solo hubo un caso de FN en este grupo.

De los 4 FN del EBUS del grupo de mediastino normal, en dos casos, la región 7 resultó positiva en el EUS, y en un caso la región 9, lo que supuso además un diagnóstico exclusivo para estos pacientes.

El FN del EBUS-EUS en este grupo se produjo en la región 4R por micrometástasis. Las micrometástasis son aquellas lesiones que miden entre 0,2 y 2 mm y siempre se han asociado a un peor pronóstico de enfermedad, reduciendo el período libre de enfermedad y la supervivencia global. Además, estas lesiones solo pueden detectarse por inmunohistoquímica y son por tanto una fuente común de falsos negativos del EBUS[3].

Es destacable que el FN fue en una región accesible al EBUS, y que el EUS no evitó por tanto este error de diagnóstico. En el trabajo de Sanz-Santos et al.[122] se estudiaron los factores que influían en los falsos negativos del EBUS. Al igual que en nuestra serie, los FN fueron más frecuentes en regiones accesibles al EBUS. También observaron más casos de FN en pacientes con tumores del lado izquierdo, y en exploraciones incompletas, es decir, aquellas que sólo exploraban dos regiones en vez de un mínimo de tres.

En nuestra serie no se ha observado ningún factor que se asocie a la presencia de FN (sexo, edad, lado del tumor, histología del tumor, presencia o ausencia de ROSE, tamaños, etc) aunque debido al pequeño número de FN tras la realización de EBUS-EUS (6 casos en la muestra global y solo uno en el mediastino normal) es imposible analizar este aspecto.

A diferencia del estudio de Sanz Santos.[122], en este se realizó un muestreo sistemático de todos los ganglios. Se puncionaron todos aquellos que medían más de 5 mm y, al menos, se muestreaban siempre 3 regiones. Además, el estudio antes citado solo incluía EBUS y no EBUS-EUS a diferencia de nuestro estudio, razón que por la cual sería razonable pensar que la adición de EUS al EBUS reduce el número de FN.

#### 5.4. RESUMEN

En nuestro trabajo, en el grupo de pacientes con CPNM y mediastino radiológicamente normal, la realización de la prueba combinada respecto al EBUS solo, produjo un aumento de sensibilidad del 15%, 9,95% en VPN y 6,7% en la precisión global. Además, se produjo una disminución de la LR - y la probabilidad postprueba.

En este grupo se diagnosticaron 3 pacientes más al añadir EUS al EBUS, lo que supone un aumento en la detección de enfermedad mediastínica del 6,6%. La NNT para detectar un caso más de afectación mediastínica fue de 33 pruebas.

Desde el punto de vista de la seguridad, en nuestro estudio, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre realizar EBUS solo o exploración combinada, ni en tolerancia ni en complicaciones.

Con estos datos cabe preguntarse si esta intervención es coste-efectiva y si beneficia a los pacientes.

En números absolutos, el aumento de diagnósticos puede parecer insuficiente para la realización de esta prueba, pero dada la gravedad del CPNM avanzado, desde nuestro punto de vista, creemos que es necesario realizarla. El impacto en la vida del paciente y su entorno en este tipo de diagnósticos no debe ser despreciado y debemos

intentar ofrecerle al paciente el mejor diagnóstico y tratamiento teniendo en cuenta los medios de los que disponemos.

El hecho de añadir EUS, evitó a esos pacientes someterse a una cirugía que no iba a ser beneficiosa para ellos por el estadio real de su CPNM. Por tanto, se produjo un ahorro importante también evitando esas intervenciones y las potenciales complicaciones.

Como conclusión, y a la luz de los resultados obtenidos, recomendamos realizar una exploración combinada en los pacientes con CPNM y mediastino radiológicamente normal.





## **VI. CONCLUSIONES**



Con la metodología empleada y después de contrastar de forma crítica nuestros resultados con los que previamente se habían descrito en la literatura, hemos obtenido las siguientes conclusiones:

**Primera.** La realización de un procedimiento combinado (EBUS-EUS) en un solo acto en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico y con mediastino radiológicamente normal, mejora la estadificación respecto a la realización de EBUS únicamente.

**Segunda.** El procedimiento combinado EBUS-EUS mejora la precisión de la estadificación tanto en la muestra global como en el grupo de pacientes con mediastino patológico.

**Tercera.** La prevalencia de enfermedad metastásica en el grupo de pacientes con mediastino radiológicamente normal (N2-N3) fue del 33,3%. En los pacientes con tumor central la prevalencia fue de 46,7% y en los de sospecha de N1 fue de 34,8%.

**Cuarta.** Ni el sexo de los pacientes, ni el lado ni la histología del tumor, ni la presencia o ausencia de ROSE, ni las regiones ganglionares puncionadas ni el tamaño de las adenopatías influyeron en la tasa de falsos negativos.

**Quinta.** No es preciso realizar mediastinoscopia de confirmación en los pacientes con mediastino radiológicamente normal y con resultados negativos de la prueba combinada EBUS-EUS.

**Sexta.** La seguridad y tolerancia de la prueba combinada EBUS-EUS es similar a la del EBUS solo.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



- [1] Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e211S–e250S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2355>.
- [2] Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, De Leyn P, Dumonceau J-M, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015;47:545–59. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1392040>.
- [3] Sánchez de Cos J, Hernández Hernández J, Jiménez López MF, Padrones Sánchez S, Rosell Gratacós A, Rami Porta R. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011;47:454–65. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2011.06.007>.
- [4] De Leyn P, Doms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2014;45:787–98. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu028>.
- [5] Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2013;49:1860–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.02.008>.
- [6] Doms C, Decaluwe H, De Leyn P. Mediastinal staging. In: Dingemans AM, editor. *ERS Monogr. Lung Cancer 2015*, vol. 68, 2015, p. 159–67.
- [7] Herth FJF, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133:887–91. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2535>.
- [8] Szlubowski A, Zieliński M, Soja J, Annema JT, Sośnicki W, Jakubiak M, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer

- staging--a prospective trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2010;37:1175–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.015>.
- [9] Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Saumench R, Iglesias M, et al. Survival of patients with unsuspected pN2 non-small cell lung cancer after an accurate preoperative mediastinal staging. *Ann Thorac Surg* 2014;97:957–64. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.101>.
- [10] Leong TL, Loveland PM, Gorelik A, Irving L, Steinfert DP. Preoperative Staging by EBUS in cN0/N1 Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2019;26(3):155–65. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000545>.
- [11] El-Osta H, Jani P, Mansour A, Rascoe P, Jafri S. Endobronchial Ultrasound for Nodal Staging of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer with Radiologically Normal Mediastinum. A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:864–74. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201711-863OC>.
- [12] The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts. Lung Bronchus Cancer Stat Internet n.d. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html> (accessed April 17, 2019).
- [13] Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, De Cos Escuín JS, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol* 2016;52 Suppl 1:2–62. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(16\)30198-3](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(16)30198-3).
- [14] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2996>.
- [15] Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2018;103:356–87. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.



- [16] Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2019;30:781–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz051>.
- [17] World Health Organization. Global Cancer Observatory [Internet] n.d. <http://gco.iarc.fr/> (accessed January 23, 2020).
- [18] Hernández-Hernández JR, Moreno de Vega-Herrero MB, Iglesias-Heras M, García-García R, Hernández-Terciado F, Celdrán-Gil J. Cáncer de pulmón en la provincia de Ávila. Tasas de incidencia, epidemiología del año 2012 y tendencias en los últimos 20 años. *Semergen* 2015;41:362–9. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2014.07.003>.
- [19] Bilal U, Fernández E, Navas-Acien A, Bolumar F, Franco M. Five Authors Reply. *Am J Epidemiol* 2014;180:659. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu185>.
- [20] National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365:395–409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>.
- [21] Garrido P, Sánchez M, Belda Sanchis J, Moreno Mata N, Artal Á, Gayete Á, et al. Reflexiones sobre la implementación del cribado mediante tomografía computarizada de baja dosis en personas con riesgo elevado de padecer cáncer de pulmón en España. *Arch Bronconeumol* 2017;53:568–73. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.03.004>.
- [22] Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* 2015;10:1243–60. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000630>.
- [23] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2011;6:244–85. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221>.

- [24] Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung adenocarcinoma in resected specimens: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:685–705. <https://doi.org/10.5858/arpa.2012-0264-RA>.
- [25] Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e1S–e29S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2345>.
- [26] Van Eijk R, Licht J, Schrupf M, Talebian Yazdi M, Ruano D, Forte GI, et al. Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PloS One* 2011;6:e17791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017791>.
- [27] Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest* 2017;151:193–203. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>.
- [28] Sánchez-Lorente D, Boada-Collado M, Guzman R, Molins L. Sección IX. Neoplasias broncopulmonares y torácicas 70. Carcinoma broncogénico: tratamiento quirúrgico y cirugía posquimioterapia de inducción. In: Alfageme-Michavila I, Álvarez-Sala Walther JL, Freixinet-Gilart J, editors. *Man. SEPAR Neumol. Cir. Torácica*, 2018, p. 1–31.
- [29] DeCamp MM, Jaklitsch MT, Mentzer SJ, Harpole DH, Sugarbaker DJ. The safety and versatility of video-thoracoscopy: a prospective analysis of 895 consecutive cases. *J Am Coll Surg* 1995;181:113–20.
- [30] Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11:39–51. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009>.
- [31] Wright G, Manser RL, Byrnes G, Hart D, Campbell DA. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Thorax* 2006;61:597–603. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.051995>.

- [32] Strauss GM. Adjuvant chemotherapy of lung cancer: methodologic issues and therapeutic advances. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005;19:263–281, vi. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2005.02.008>.
- [33] Lin JJ, Cardarella S, Lydon CA, Dahlberg SE, Jackman DM, Jänne PA, et al. Five-Year Survival in EGFR-Mutant Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with EGFR-TKIs. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11:556–65. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.12.103>.
- [34] Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Chest* 2002;122:1037–57. <https://doi.org/10.1378/chest.122.3.1037>.
- [35] Xia W, Yu X, Mao Q, Xia W, Wang A, Dong G, et al. Improvement of survival for non-small cell lung cancer over time. *OncoTargets Ther* 2017;10:4295–303. <https://doi.org/10.2147/OTT.S145036>.
- [36] Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e278S–e313S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2359>.
- [37] Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:iv192–iv237. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>.
- [38] Matilla-González JM. Clínicas respiratorias SEPAR. Monografía 4. Cáncer de pulmón. Editorial Respira; 2016.
- [39] Farjah F, Flum DR, Ramsey SD, Heagerty PJ, Symons RG, Wood DE. Multi-modality mediastinal staging for lung cancer among medicare beneficiaries. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2009;4:355–63. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e318197f4d9>.
- [40] Murgu SD. Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. *Chest* 2015;147:1401–12. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1355>.
- [41] Mohammed N, Kestin LL, Grills IS, Battu M, Fitch DL, Wong C-YO, et al. Rapid disease progression with delay in treatment of non-small-cell lung cancer. *Int J*

- Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:466–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.11.029>.
- [42] NICE. Lung cancer: diagnosis and management | Guidance | NICE n.d.  
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg121> (accessed April 17, 2019).
- [43] Webb WR, Gatsonis C, Zerhouni EA, Heelan RT, Glazer GM, Francis IR, et al. CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1991;178:705–13.  
<https://doi.org/10.1148/radiology.178.3.1847239>.
- [44] Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:320–32. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.156.1.ats156.1>.
- [45] Eggesbø HB, Hansen G. Clinical impact of adrenal expansive lesions in bronchial carcinoma. *Acta Radiol Stockh Swed* 1996;37:343–7.  
<https://doi.org/10.1177/02841851960371P172>.
- [46] Devaraj A, Griffin N, Nicholson AG, Padley SPG. Computed tomography findings in fibrosing mediastinitis. *Clin Radiol* 2007;62:781–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.03.002>.
- [47] Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:7S–37S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2377>.
- [48] Paesmans M, Garcia C, Wong C-YO, Patz EF, Komaki R, Eschmann S, et al. Primary tumour standardised uptake value is prognostic in nonsmall cell lung cancer: a multivariate pooled analysis of individual data. *Eur Respir J* 2015;46:1751–61.  
<https://doi.org/10.1183/13993003.00099-2015>.
- [49] Pak K, Park S, Cheon GJ, Kang KW, Kim I-J, Lee DS, et al. Update on nodal staging in non-small cell lung cancer with integrated positron emission tomography/computed tomography: a meta-analysis. *Ann Nucl Med* 2015;29:409–19. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0958-6>.
- [50] Serra Fortuny M, Gallego M, Berna L, Montón C, Vigil L, Masdeu MJ, et al. FDG-PET parameters predicting mediastinal malignancy in lung cancer. *BMC Pulm Med* 2016;16:177. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0338-6>.

- [51] Kozower BD, Meyers BF, Reed CE, Jones DR, Decker PA, Putnam JB. Does positron emission tomography prevent nontherapeutic pulmonary resections for clinical stage IA lung cancer? *Ann Thorac Surg* 2008;85:1166–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2008.01.018>.
- [52] Hishida T, Yoshida J, Nishimura M, Nishiwaki Y, Nagai K. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer. *Thorax* 2008;63:526–31. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.062760>.
- [53] Wang J, Welch K, Wang L, Kong F-MS. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2012;13:81–9. <https://doi.org/10.1016/j.clc.2011.08.002>.
- [54] Gómez-Caro A, Boada M, Cabañas M, Sanchez M, Arguis P, Lomeña F, et al. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cl stage non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2012;42:93–100. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr272>.
- [55] Lee PC, Port JL, Korst RJ, Liss Y, Meherally DN, Altorki NK. Risk factors for occult mediastinal metastases in clinical stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2007;84:177–81. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.03.081>.
- [56] De Langen AJ, Raijmakers P, Riphagen I, Paul MA, Hoekstra OS. The size of mediastinal lymph nodes and its relation with metastatic involvement: a meta-analysis. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2006;29:26–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.10.002>.
- [57] Hwangbo B, Kim SK, Lee H-S, Lee HS, Kim MS, Lee JM, et al. Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* 2009;135:1280–7. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2019>.
- [58] Peerlings J, Troost EGC, Nelemans PJ, Cobben DCP, De Boer JCJ, Hoffmann AL, et al. The diagnostic value of MR imaging in determining the lymph node status of patients with Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Radiology* 2016;281:86–98. <https://doi.org/10.1148/radiol.2016151631>.

- [59] Kim HS, Lee KS, Ohno Y, van Beek EJR, Biederer J. PET/CT versus MRI for diagnosis, staging, and follow-up of lung cancer. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2015;42:247–60. <https://doi.org/10.1002/jmri.24776>.
- [60] Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;142:1393–400. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.08.037>.
- [61] Dhooria S, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D, Agarwal R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care* 2015;60:1040–50. <https://doi.org/10.4187/respcare.03779>.
- [62] Oki M, Saka H, Ando M, Kitagawa C, Kogure Y, Seki Y. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1169–77. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.05.023>.
- [63] Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, consequences, and practice patterns of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Results of the AQUiRE registry. *Chest* 2013;143:1044–53. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0350>.
- [64] Von Bartheld MB, Van Breda A, Annema JT. Complication rate of endosonography (endobronchial and endoscopic ultrasound): a systematic review. *Respir Int Rev Thorac Dis* 2014;87:343–51. <https://doi.org/10.1159/000357066>.
- [65] Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, Okada Y, Sasada S, Sato S, et al. Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir Res* 2013;14:50. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-50>.
- [66] Kang HJ, Hwangbo B, Lee G-K, Nam B-H, Lee H-S, Kim MS, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax* 2014;69:261–8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203881>.

- [67] Annema JT, Van Meerbeeck JP, Rintoul RC, Dooms C, Deschepper E, Dekkers OM, et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:2245–52. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1705>.
- [68] Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol* 2012;13:221–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70407-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70407-7).
- [69] Herth FJF, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010;138:790–4. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2149>.
- [70] Rosell Gratacós A, Ginés Gibert À, Serra Mitjans M, Gámez Cenzano C. Estadificación mediastínica del cáncer de pulmón en el siglo XXI: un reto de carácter multidisciplinario. *Med Clínica* 2008;130:415–22. <https://doi.org/10.1157/13117859>.
- [71] Andolfi M, Potenza R, Capozzi R, Liparulo V, Puma F, Yasufuku K. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review. *J Thorac Dis* 2016;8:3329–37. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.81>.
- [72] Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA, American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202S–220S. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1362>.
- [73] Adams K, Shah PL, Edmonds L, Lim E. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757–62. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.109868>.
- [74] Gu P, Zhao Y-Z, Jiang L-Y, Zhang W, Xin Y, Han B-H. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2009;45:1389–96. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.043>.
- [75] Chandra S, Nehra M, Agarwal D, Mohan A. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal

- lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2012;57:384–91. <https://doi.org/10.4187/respcare.01274>.
- [76] Dong X, Qiu X, Liu Q, Jia J. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1502–7. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.05.016>.
- [77] Yan J-H, Pan L, Chen X-L, Chen J-W, Yan L-M, Liu B, et al. Endobronchial ultrasound versus conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy: a meta-analysis. *SpringerPlus* 2016;5:1716. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3348-1>.
- [78] Wiersema MJ, Hassig WM, Hawes RH, Wonn MJ. Mediastinal lymph node detection with endosonography. *Gastrointest Endosc* 1993;39:788–93.
- [79] Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131:539–48. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1437>.
- [80] Liberman M, Sampalis J, Duranceau A, Thiffault V, Hadjeres R, Ferraro P. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Chest* 2014;146:389–97. <https://doi.org/10.1378/chest.13-2349>.
- [81] Hwangbo B, Lee HS, Lee G-K, Lim K-Y, Lee S-H, Kim H-Y, et al. Transoesophageal needle aspiration using a convex probe ultrasonic bronchoscope. *Respirol Carlton Vic* 2009;14:843–9. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2009.01590.x>.
- [82] Bugalho A, de Santis M, Slubowski A, Rozman A, Eberhardt R. Trans-esophageal endobronchial ultrasound-guided needle aspiration (EUS-B-NA): A road map for the chest physician. *Pulmonology* 2017;S2173-5115:30162–8. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.10.004>.
- [83] Labarca G, Aravena C, Ortega F, Arenas A, Majid A, Folch E, et al. Minimally Invasive Methods for Staging in Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med* 2016;2016:1024709. <https://doi.org/10.1155/2016/1024709>.
- [84] Korevaar DA, Crombag LM, Cohen JF, Spijker R, Bossuyt PM, Annema JT. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for



- mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:960–8. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30317-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30317-4).
- [85] Carlens E. Mediastinoscopy: a method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 1959;36:343–52.
- [86] Rami-Porta R, Call S. Invasive staging of mediastinal lymph nodes: mediastinoscopy and remediastinoscopy. *Thorac Surg Clin* 2012;22:177–89. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2011.12.003>.
- [87] Witte B, Wolf M, Hillebrand H, Kriegel E, Huertgen M. Extended cervical mediastinoscopy revisited. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2014;45:114–9. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt313>.
- [88] Obiols C, Call S, Rami-Porta R, Iglesias M, Saumench R, Serra-Mitjans M, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2012;41:1043–6. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezr181>.
- [89] Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA)--technique and first results. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2002;21:348–51.
- [90] Zieliński M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and transcervical extended mediastinal lymphadenectomy. *Thorac Surg Clin* 2012;22:219–25. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2011.12.005>.
- [91] Kuzdzał J, Zieliński M, Papla B, Szlubowski A, Hauer Ł, Nabiątek T, et al. Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy--the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2005;27:384–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2004.12.008>.
- [92] Loscertales J, Jimenez-Merchan R, Congregado M, Ayarra FJ, Gallardo G, Triviño A. Video-assisted surgery for lung cancer. State of the art and personal experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:313–26. <https://doi.org/10.1177/0218492309104747>.
- [93] Vergani C, Varoli F, Despini L, Harari S, Mozzi E, Roviato G. Routine surgical videothoracoscopy as the first step of the planned resection for lung cancer. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg 2009;138:1206–12.  
<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.03.055>.
- [94] Watanabe A, Koyanagi T, Obama T, Ohsawa H, Mawatari T, Takahashi N, et al. Assessment of node dissection for clinical stage I primary lung cancer by VATS. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2005;27:745–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.02.007>.
- [95] Jaklitsch MT, Gu L, Demmy T, Harpole DH, D’Amico TA, McKenna RJ, et al. Prospective phase II trial of preresection thoracoscopic mediastinal restaging after neoadjuvant therapy for IIIA (N2) non-small cell lung cancer: results of CALGB Protocol 39803. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;146:9–16. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.069>.
- [96] Loscertales J, Jiménez-Merchán R, Congregado-Loscertales M, Arenas-Linares C, Girón-Arjona JC, Tristan AA, et al. Usefulness of videothoroscopic intrapericardial examination of pulmonary vessels to identify resectable clinical T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1563–6. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(02\)03396-9](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(02)03396-9).
- [97] Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, Chawla M, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:816–35. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1216>.
- [98] Lee HS, Lee GK, Lee H-S, Kim MS, Lee JM, Kim HY, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* 2008;134:368–74. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2105>.
- [99] 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;142:253–62. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0114-SA>.
- [100] Garcia-Olivé I, Radua J, Serra P, Andreo F, Sanz-Santos J, Monsó E, et al. Intra- and interobserver agreement among bronchial endosonographers for the description

- of intrathoracic lymph nodes. *Ultrasound Med Biol* 2012;38:1163–8. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2012.03.012>.
- [101] Nakajima T, Anayama T, Shingyoji M, Kimura H, Yoshino I, Yasufuku K. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2012;7:1009–14. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31824cbafa>.
- [102] Rozman A, Malovrh MM, Adamic K, Subic T, Kovac V, Flezar M. Endobronchial ultrasound elastography strain ratio for mediastinal lymph node diagnosis. *Radiol Oncol* 2015;49:334–40. <https://doi.org/10.1515/raon-2015-0020>.
- [103] Andreo García F, Centeno Clemente CÁ, Sanz Santos J, Barturen Barroso Á, Hernández Gallego A, Ruiz Manzano J. Experiencia inicial con elastografía en tiempo real mediante ecobroncoscopio en la evaluación de ganglios linfáticos mediastínicos. *Arch Bronconeumol* 2015;51:e8–11. <https://doi.org/10.1016/j.arbr.2014.12.004>.
- [104] Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* 2010;138:641–7. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2006>.
- [105] Tournoy KG, Annema JT, Krasnik M, Herth FJF, van Meerbeeck JP. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node map definition in the seventh edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2009;4:1576–84. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181c1274f>.
- [106] 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:e142S–e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>.
- [107] National Comprehensive Cancer Network. Recently updated NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ [Internet] n.d.

- [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/recently\\_updated.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/recently_updated.aspx)  
(accessed February 2, 2020).
- [108] Ost DE, Jim Yeung S-C, Tanoue LT, Gould MK. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:e121S–e141S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2352>.
- [109] Rosa Cordovilla Pérez, Julio Pérez Izquierdo, Felipe Andreo García. Capítulo 3. Ecobroncoscopia. In: Rosa Cordovilla Pérez, Vicente Macián Gisbert, editors. Man. 28 Proced. SEPAR Plan Calid. Para Toma Procesado Las Muestras Endoscópicas, Respira; n.d., p. 29–53.
- [110] Szlubowski A, Soja J, Kocon P, Talar P, Czajkowski W, Rudnicka-Sosin L, et al. A comparison of the combined ultrasound of the mediastinum by use of a single ultrasound bronchoscope versus ultrasound bronchoscope plus ultrasound gastroscope in lung cancer staging: a prospective trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:442–6. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs161>.
- [111] Tang W, Obaidee S, Barlow ABT, Maddox AJ. 35: Rapid on site evaluation (ROSE) may reduce total number of passes needed to achieve definitive diagnosis in endobronchial (EBUS)/oesophageal (EUS) ultrasound for suspected lung cancer. *Lung Cancer* 2015;87:S14. [https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(15\)50035-4](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(15)50035-4).
- [112] Kang HJ, Hwangbo B, Lee G-K, Nam B-H, Lee H-S, Kim MS, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: a randomised controlled trial. *Thorax* 2014;69:261–8. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203881>.
- [113] Aswanetmanee P, Limsuwat C, Kabach M, Alraiyes AH, Kheir F. The role of sedation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Systematic review. *Endosc Ultrasound* 2016;5:300–6. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.191608>.
- [114] Boujaoude Z, Arya R, Shrivastava A, Pratter M, Abouzgheib W. Impact of Moderate Sedation versus Monitored Anesthesia Care on Outcomes and Cost of Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration. *Pulm Med* 2019;4347852. <https://doi.org/10.1155/2019/4347852>.

- [115] Doods C, Tournoy KG, Schuurbiens O, Decaluwe H, De Ryck F, Verhagen A, et al. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. *Chest* 2015;147:209–15. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0534>.
- [116] Shin SH, Jeong B-H, Jhun BW, Yoo H, Lee K, Kim H, et al. The utility of endosonography for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in patients with radiological N0 disease. *Lung Cancer Amst Neth* 2020;139:151–6. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2019.11.021>.
- [117] Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F, Sanz J, Castellà E, Llatjós M, et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastasis in lung cancer staging. *Ultrasound Med Biol* 2009;35:1271–7. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2009.03.007>.
- [118] Wang Memoli JS, El-Bayoumi E, Pastis NJ, Tanner NT, Gomez M, Huggins JT, et al. Using Endobronchial Ultrasound Features to Predict Lymph Node Metastasis in Patients With Lung Cancer. *Chest* 2011;140:1550–6. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0252>.
- [119] Kim D-W, Kim WH, Kim CG. Dual-time-point FDG PET/CT: Is It Useful for Lymph Node Staging in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer? *Nucl Med Mol Imaging* 2012;46:196–200. <https://doi.org/10.1007/s13139-012-0141-0>.
- [120] Shimizu K, Okita R, Saisho S, Yukawa T, Maeda A, Nojima Y, et al. Clinical significance of dual-time-point 18F-FDG PET imaging in resectable non-small cell lung cancer. *Ann Nucl Med* 2015;29:854–60. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-1013-3>.
- [121] Cho J, Choe JG, Pahk K, Choi S, Kwon HR, Eo JS, et al. Ratio of Mediastinal Lymph Node SUV to Primary Tumor SUV in 18F-FDG PET/CT for Nodal Staging in Non-Small-Cell Lung Cancer. *Nucl Med Mol Imaging* 2017;51:140–6. <https://doi.org/10.1007/s13139-016-0447-4>.
- [122] Sanz-Santos J, Serra M, Gallego M, Montón C, Cosío B, Sauleda J, et al. Determinants of false-negative results in non-small-cell lung cancer staging by endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off*

J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg 2015;47:642–7.  
<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu253>.

## **VIII. NOTAS**





