

cessation efficacy and safety of an alpha4 beta2 nicotinic receptor partial agonist – Results from varenicline in cessation therapy. Study III Paper reported at the Annual Meeting of the American Heart Association, Chicago, Nov. 15, 2005.

3ª MESA REDONDA: Manejo del Cáncer de Pulmón Nº 2

ESTADIFICACIÓN ENDOSCÓPICA MÍNIMAMENTE INVASIVA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO

C. Disdier Vicente

Sección de Neumología. Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres

Introducción: El cáncer broncopulmonar es la neoplasia más incidente y la principal causa de éxitus por cáncer en Europa¹. Salvo excepciones, la resección completa representa la única esperanza de curación cuando el tumor se detecta en estadios iniciales y el paciente se encuentra en una condición física que permita la operación. En el momento del diagnóstico, entre el 26 y 44% de los enfermos con cáncer pulmonar tienen invasión metastásica de los ganglios mediastinos^{2,3}. Aunque la gran mayoría de estos pacientes serán irreseccables, los avances en los tratamientos combinados pueden rescatar algunos pacientes para la cirugía o plantear la alternativa de tratamiento combinado con poliquimio-radioterapia. La estadificación del mediastino, mediante técnicas invasivas o no invasivas, pretende determinar en qué pacientes la cirugía tendrá mayores probabilidades de éxito, y seleccionar a los pacientes con neoplasias localmente avanzadas en las que un tratamiento multimodal podrá mejorar la supervivencia.

En los últimos años, el mejor conocimiento de técnicas ya consolidadas como TC del tórax, el redescubrimiento de otras como la punción transbronquial, y la aparición de nuevas tecnologías como la tomografía de emisión de positrones y endosonografía esofágica o bronquial, han optimizado la estadificación mediastínica y han modificado la estrategia en la secuencia de estas pruebas.

No obstante, estas pruebas requieren un aprendizaje específico y, si no se aplican con un criterio clínico razonado, pueden entretener, complicar o encarecer más el proceso de estadificación. El especialista que dirija y coordine el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón debe conocer la utilidad clínica y valor diagnóstico en el centro en que se realizan estas técnicas para aplicarlas en un algoritmo que garantice el mayor coste-eficacia con el menor retraso posible.

Técnicas endoscópicas mínimamente invasivas:

Punción transbronquial: La punción transbronquial aspirativa (PTB) es un procedimiento mínimamente invasivo que permite la estadificación de adenopatías mediastínicas adyacentes al árbol traqueobronquial obteniendo muestras citológico-histológicas, mediante la punción-aspiración con una aguja retráctil insertada en un catéter flexible que se introduce a través del canal de trabajo del broncoscopio⁴.

Puesto que esta técnica suele realizarse de forma ciega, puncionando la aguja en una pared traqueobronquial normal, los espacios ganglionares patológicos deben identificarse previamente en la TC del tórax para ser localizarlos en el árbol traqueobronquial a partir de referencias endoscópicas reconocibles tanto en la TC como en la broncoscopia (carina, bronquios principales y bronquio intermediario)⁵.

La ultrasonografía endobronquial, al igual que la TC -fluoroscopia o sistemas de navegación electromagnética pueden dirigir la punción en tiempo real. La “*broncoscopia virtual*”, deri-

vada de la reconstrucción tridimensional de las imágenes obtenidas por TC helicoidal, puede definir con gran exactitud un mapa ganglionar mediastínico y ayudar a seleccionar los lugares más idóneos para la punción, siendo especialmente útil para las regiones paratraqueales⁶.

La rentabilidad diagnóstica de la PTB va a depender de las características del ganglio (tamaño, localización y grado de necrosis e invasión tumoral), de la habilidad técnica del endoscopista, de la experiencia del patólogo y de la comunicación entre ambos al interpretar las muestras y las condiciones en las que se realizó la PTB.

Un gran número de publicaciones que analizan el valor de la PTB en la estadificación del carcinoma broncogénico se han realizado en pacientes con elevada prevalencia de enfermedad ganglionar mediastínica en los que la cirugía no está indicada con lo que es posible que sobrevaloren la sensibilidad de la técnica en enfermos operables⁷. Los trabajos que han comparado la PTB citológica con técnicas quirúrgicas en el CPNM^{8,9,10,11} estiman para la PTB una sensibilidad entre el 37 y el 72% y una especificidad superior al 90% con una sensibilidad acumulada del 39%. Aunque algunos autores han demostrado mejor rentabilidad con agujas histológicas¹², otros no lo han observado y resaltan el papel de un procesado más eficiente. Una ventaja importante a favor de esta técnica es la de que puede realizarse en el mismo momento del diagnóstico y la estadificación de una neoplasia con el consiguiente ahorro en molestias, tiempo y procedimientos¹³. Mediante esta técnica es posible analizar las regiones paratraqueales, retrotraqueales, subcarinales e hiliares, algunas de ellas inalcanzables por mediastinoscopia^{14,15} e incluso puede ayudar a establecer los márgenes para la resección¹⁶. La información que proporciona puede ser suficiente para contraindicar la cirugía¹⁷ o para indicar quimioterapia neoadyuvante¹⁸. Puesto que un aspirado negativo no excluye la afectación neoplásica de un ganglio, en estos casos se recomienda continuar con una estadificación quirúrgica del mediastino antes de indicar la toracotomía¹⁹. Además de la utilidad en la estadificación ganglionar de los enfermos presuntamente operables por cáncer, la PTB tiene un gran valor diagnóstico en los pacientes con cáncer inoperable con afectación mediastínica predominante como en el carcinoma microcítico²⁰, metástasis mediastínicas de origen no broncogénico²¹, parálisis recurrencial, síndrome de cava superior^{22,23}, la información de la PTB puede ser suficiente y a veces la única forma o la menos agresiva de llegar al diagnóstico²⁴.

El coste económico de la broncoscopia con PTB en España puede estimarse entre 300 y 330 euros, y el de una mediastinoscopia en 3000 y 3614 euros. Bango et al²⁵, en 39 de 58 pacientes con masas o adenopatías mediastínicas evitó intervenciones quirúrgicas con un coste de 105.300 €, y Fernández et al²⁶, calcularon un coste 5 veces mayor en el diagnóstico mediastínico de 59 pacientes con adenopatías mediastínicas si no hubieran utilizado la PTB. Experiencias similares han sido publicadas por otros autores²⁷ y, en un análisis de decisiones, la rama que utilizó la PTB en la estadificación del mediastino de los pacientes con cáncer de pulmón fue considerada la mejor estrategia en coste-beneficio²⁸.

La PTB es una técnica muy segura, incluso cuando se utiliza en pacientes ventilados²⁹. Un sangrado mínimo en el lugar de punción suele ser la regla, pero la PTB se ha realizado sin complicaciones incluso en pacientes con coagulopatías. El neumotórax es raro y otras complicaciones anecdóticas. La perforación del broncoscopio es la adversidad más frecuente³⁰. En caso de maniobras difíciles o cuando la experiencia es limitada, es necesario realizar un test de estanqueidad (detección de fugas) antes de sumergir el broncoscopio en el desinfectante para evitar un daño mayor.

Ultrasonografía endobronquial: La ultrasonografía endobronquial o USEB (más conocida como EBUS de *endobronchial ultrasonography*), es una técnica broncoscópica diagnóstica que permite la visualización por ultrasonidos de la pared traqueobronquial y las estructuras adyacentes, así como del parénquima pulmonar.

Actualmente existen dos modelos de ecobroncoscopia: radial y sectorial. El modo de visión *radial* se obtiene con transductores rotatorios miniaturizados que emiten un haz de ultrasonidos de 360°, perpendicular al eje del endoscopio, y que se introducen en el canal de trabajo de un broncoscopio terapéutico como sondas-catéter de un diámetro de 2,8 a 3,2 mm. Estos transductores radiales emiten ultrasonidos en frecuencias de 12 a 20 MHz y, para transmitir mejor los ecos han sido diseñados con un balón en la punta que se infla con agua destilada que ocluye la luz bronquial y consigue un contacto circular completo. El ecobroncoscopio *sectorial* posee un transductor incorporado en la punta de un ecobroncoscopio especialmente diseñado, y emite un haz de ultrasonidos paralelo al eje mayor del endoscopio de 50 o 90°, con frecuencias entre 5 y 7,5 MHz. Su campo de visión no es frontal y tiene una dirección oblicua de 30°. Este ecobroncoscopio está provisto de doppler color pulsado para detectar flujo sanguíneo y tiene un diseño que permite realizar maniobras invasivas como la punción ecodirigida. El diámetro del extremo distal del tubo con el transductor es de 7 mm³¹. El ecoendoscopio sectorial está acoplado a una consola de ecografía que permite un pre y postratamiento de la imagen y la incorporación de otras sondas, para ecografía convencional o endorrectal. Ambos tipos de ecoendoscopios poseen una visión ecográfica oblicua. Las imágenes obtenidas con el modelo radial son más intuitivas que las del sistema sectorial, ya que la orientación es más fácil al mostrar en el mismo plano diversas estructuras anatómicas. Aunque la certeza diagnóstica es la misma en los dos sistemas, el modo sectorial presenta la ventaja de poder efectuar punción dirigida en tiempo real.

La ultrasonografía endobronquial se realiza sin más preparación que la precisa para una broncoscopia estándar. Con la modalidad de sonda-catéter con balón, este se introduce desinflado en un broncoscopio terapéutico con un canal de al menos 2,8 mm. Dentro de la vía aérea se infla el balón con agua destilada hasta completar el contacto circular con toda la luz bronquial y el transductor rotará y desplazará axialmente para visualizar la continuidad de las estructuras. Con los ecobroncoscopios sectoriales se debe doblar la punta del broncoscopio para poner en contacto el transductor con la pared bronquial y posteriormente rotar y desplazarla longitudinalmente.

Estadificación mediastínica por imagen de la USEB: El diagnóstico de infiltración de estructuras internas como la aorta, vena cava, arteria pulmonar o esófago puede ser difícil con la TC. La USEB puede ser de gran valor para determinar el grado de afectación de estas estructuras antes de intentar la resección quirúrgica para evitar toracotomías exploradoras³²⁻³³. La detección de adenopatías por USEB es posible incluso con tamaños de 2-3 mm, y su sensibilidad es el doble que la del TAC en ganglios subcarinales³³, pero la precisión para determinar benignidad o malignidad no es buena sólo por criterios ecográficos, por lo que caso de detectarse ganglios deben ser analizados por PTB.

Estadificación ganglionar por PTB ecodirigida: Un primer estudio aleatorizado, que comparó la USEB seguida de PTB frente a PTB convencional "a ciegas" con citopatólogo presente, no demostró que la PTB ecodirigida mejorase el rendimiento de la técnica "a ciegas" y sólo logró disminuir el número de aspirados necesarios para obtener muestras adecuadas en regiones paratraqueales³⁴. En un estudio más amplio, realizado con sondas ecográficas más desarrolladas que permi-

ten una visión circunferencial mejor, pero sin la presencia de citopatólogo, los autores observaron que la rentabilidad con USEB tampoco mejoraba significativamente el diagnóstico de las adenopatías subcarinales, pero sí se incrementaba en un 26% la rentabilidad en regiones paratraqueales, hiliares y pre-carinales³⁵. La USEB seguida de PTB obtuvo muestras valora-bles en el 86% alcanzando el diagnóstico en el 72% de los casos en una serie de 242 pacientes³⁶. Con los nuevos broncoscopios sectoriales que permiten realizar PTB ecodirigidas en tiempo real, la sensibilidad, especificidad y precisión para el USEB-PTB ha sido del 96%, 100% y 97% respectivamente en una serie de 70 enfermos³⁷ y del 85%, 100% y 89% en otra serie más reciente de 20 pacientes³⁸. La resolución de estos prototipos no permite detectar la infiltración de la pared con la misma precisión que las minisondas, ni detectan adenopatías con más precisión que la TC³⁷.

Ultrasonografía endoscópica: La USE es una técnica endoscópica digestiva que explora el mediastino a través del esófago mediante un ecoendoscopio radial que utiliza sondas de 7,5 y 12 MHz de frecuencia. La máxima penetración en mediastino del haz de ultrasonidos es de 10 cm con la sonda de 7,5 MHz y de 3,5 cm con la de 12 MHz.

Las ventajas de esta técnica se basan en su baja ó nula morbilidad (<0,5% de complicaciones, en su gran mayoría menores)³⁹ y mínima invasividad, así como en la seguridad que proporciona por realizarse con visión ecográfica en tiempo real y manejo en régimen ambulatorio.

En un estudio teórico de minimización de costes realizado en EEUU en que se compararon 5 estrategias diagnósticas diferentes (USE-PAAF, mediastinoscopia, PTB, punción guiada por TC y PET) en diversos modelos con diferentes probabilidades de presentar metástasis ganglionares, la USE-PAAF fue la técnica más coste-eficaz en la mayoría de supuestos^{40,41}. Aunque la sensibilidad de esta técnica en la bibliografía es alta, también es posible que exista un sesgo de selección y sea utilizada en pacientes no quirúrgicos de inicio. La comparación e la USE con técnicas de referencia como la mediastinoscopia es difícil por las distintas regiones anatómicas que exploran ambas técnicas^{42,43}.

La USEB-PTB y la USE-PTE, son procedimientos complementarios al tener acceso a distintas regiones, siendo más aconsejable la PTB para lesiones traqueales anteriores, subcarinales y traqueobronquiales y la USE-PTE para las adenopatías inferiores y paraesofágicas^{38,44}. Un estudio que comparó ambas técnicas en las mismas regiones ganglionares de los mismos pacientes, concluyó que la USEB seguida de PTB fue más rentable que la USE-PTE en regiones mediastínicas derechas y ambas técnicas en conjunto alcanzaban una sensibilidad similar o superior a la mediastinoscopia, obteniendo un diagnóstico específico en el 94% de los casos^{45,46,47}.

En los pacientes con TC negativo para el mediastino, La USE ha demostrado afectación ganglionar metastásica que implicaba algún cambio terapéutico en la cuarta parte de los casos^{1,2}.

Bibliografía: 1. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol.* 2005;16:481-8. 2. Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:137S-146S. 3. Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, McCrory DC. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:157S-166S. 4. Disdier C, Rodríguez de Castro F. Punción transbronquial aspirativa. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 580-593. 5. Wang KP. Staging of bronchogenic carcinoma by bronchoscopy. *Chest* 1994; 106: 588-593. 6. Hopper KD, Lukas TA, Gleeson K, Stauffer JL, Bascom R, Mauer DT, Mahrahj R. Transbronchial biopsy with virtual CT bronchoscopy and nodal highligh-

- ting. *Radiology* 2001; 221: 531-536. **7.** Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:949-55. **8.** Disdier C, Varela G, Sánchez de Cos J, Bengoechea O, Jiménez M, Garín J, Cruz JJ, Masa JF. Utilidad de la punción transcarinal y la mediastinoscopia en la estadificación ganglionar mediastínica del carcinoma broncogénico no microcítico. Estudio preliminar. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 237-244. **9.** Schenk DA, Bower JH, Bryan CL, et al. Transbronchial needle aspiration staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 146-148. **10.** Ratto GB, Mereu C, Motta G. The prognostic significance of preoperative assessment of mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Chest* 1988; 93:807-813. **11.** Bilaceroglu S, Cagirici U, Gunel O, Bayol Ü, Perim K. Comparación de la aspiración transbronquial con aguja rígida o flexible para el estadiaje del carcinoma broncogénico. *Respiration*. 1999; 1: 19-27 (ed española). **12.** Schenk DA, Chambers SL, Derdak S, Komadina KH, Pickard JS, Strollo PJ, Lewis RE, Patefield AJ, Henderson JH, Tomski SM, Morales CF, Sterling JL, Solanki PH, Moore J. Comparison of the Wang 19-gauge and 22-gauge needles in the mediastinal staging of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 1251-1258. **13.** Wang KP, Terry PB. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 344-347. **14.** Lemer J, Malberger E, Köning-Nativ R. Transbronchial fine needle aspiration. *Thorax* 1982; 37: 270-274. **15.** Brynitz S, Strure-Christensen E, Borgeskov S, Bertelson S. Transcarinal mediastinal needle biopsy compared with mediastinoscopy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 21-24. **16.** York EL, Jones RL, King EG, et al. The value of submucosal needle aspiration in the prediction of surgical resection line of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1991; 100: 1028-1029. **17.** Shure D, Fedullo PF. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1984; 86: 693-696. **18.** Disdier C. La punción transbronquial en la estadificación del carcinoma broncogénico. *Realidades y limitaciones* (editorial). *Boletín Informativo de la AEER* 1998; Vol 2; nº2 5-14. **19.** Dasgupta A, Mehta AC, Wang KP. Transbronchial needle aspiration. *Semin Respir Crit Care Med* 1997; 18: 571-581. **20.** Steffee CH, Segletes LA, Geisinger KR. Changing cytologic and histologic utilization patterns in the diagnosis of 515 primary lung malignancies. *Cancer* 1997; 81: 105-115. **21.** Gay PC, Brutinel WM. Transbronchial needle aspiration in the practice of bronchoscopy. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 158-162. **22.** Kelly PT, Chin R, Adair N, Burroughs A, Haponik EF. Bronchoscopic needle aspiration in patients with superior vena caval disease. *J Bronchol* 1997; 4: 290-293. **23.** Selcuk ZT, Firat P. The diagnostic yield of transbronchial needle aspiration in superior vena cava syndrome. *Lung Cancer*. 2003; 42:183-188. **24.** Utz JP, Ashok M, Patel MD, Edell ES. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1993; 104: 1012-1016. **25.** Bango A, Iuyando L, Pandiella JR, Molinos L, Ramos S, Escudero C, Martínez J. Bronchoscopic needle aspiration and biopsy of paratracheal tumors and hilar and mediastinal lymph nodes. Security yield and cost-effectiveness. *J Bronchol* 2003; 10: 183-188. **26.** Fernández JA, Iglesias F, Barreiro JM, Mosteiro MM, Vilarinho C, Torres NL, Otero J, Piñeiro L. Utilidad clínica y coste-efectividad de la punción-aspiración transbronquial en el diagnóstico de adenopatías mediastínicas. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 169-173. **27.** Crockett JA, Wong EY, Lien DC, et al. Cost effectiveness of transbronchial needle aspiration. *Can Respir J* 1999; 6: 332-335. **28.** Malenka DJ, Colice GL, Jacobs C, Beck JR. Mediastinal staging in non-small-cell lung cancer. *Med Decis Making*. 1989; 9: 231-242. **29.** Ghamande S, Rafanan A, Dweik R, Arroliga AC, Mehta AC. Role of transbronchial needle aspiration in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2002; 121: 985-989. **30.** Mehta AC, Curtis PS, Scalzitti ML et al. The high price of bronchoscopy: Maintenance and repair of the flexible fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1990; 98: 448-454. **31.** Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003; 58: 1083-1086. **32.** Becker HD, Herth F. Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum. In Bolliger CT, Mathur PN (eds): *Interventional Bronchoscopy*. *Prog Respir Res*. Basel, Karger, 2000: 30: 80-93. **33.** Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, Kase M. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest*. 2002;121:1498-506. **34.** Shannon JJ, Bude RO, Orens JB, Becker FS, Whyte RI, Rubin JM, Quint LE, Martinez FJ. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration of mediastinal adenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1424-1430. **35.** Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest*. 2004;125:322-5. **36.** Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. *Chest*. 2003;123:604-7. **37.** Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, Fujisawa T. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126:122-8. **38.** Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J*. 2005;25:416-21. **39.** Vilmann P, Larsen SS, Krasnik M. EUS-guided FNA for mediastinal tumors (lung cancer and lymph nodes). *Digestive Endosc* 2004; 16:185-92. **40.** Harewood GC, Wiersema MJ, Edell ES, Liebow M. Cost-minimization analysis of alternative diagnostic approaches in a modeled patient with non-small cell lung cancer and subcarinal lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:155-64. **41.** Serna DL, Aryan HE, Chang KJ, Brenner M, Tran LM, Chen JC. An early comparison between endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and mediastinoscopy for diagnosis of mediastinal malignancy. *Am Surg* 1998; 64:1014-8. **42.** Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M, Dirksen A, Clementsen P, Skov BG, et al. Endoscopic ultrasound-guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer* 2005;48:85-92. **43.** Aabakken L, Silvestri GA, Hawes R, Reed CE, Marsi V, Hoffman B. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration vs mediastinoscopy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy* 1999; 31:707-11. **44.** Herth FJ. Mediastinal staging-the role of endobronchial and endo-oesophageal sonographic guided needle aspiration. *Lung Cancer*. 2004;45 (S2):S63-7. **45.** Herthz FJF, Lunn W, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Transbronchial vs transeophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* (in press). **46.** Wallace MB, Ravenel J, Block MI, Fraig M, Silvestri G, Wildi S et al. Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:1763-8. **47.** Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski Ch, Lund Ch, Knöfel T, Pforte A. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer. Comparison of CT, positron emission tomography and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003; 123:442-51.