

AÑO ACADÉMICO 2014-2015

APORTACIONES DE LA ECOBRONSCOPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Septiembre 2015

Alumna: Sandra Oliver Hernández
Departamento de Anatomía Patológica
Tutor: Joaquín Soria



1542

Universidad
Zaragoza

- **Resumen (castellano)**
 - **Introducción y objetivo**
 - **Material y métodos**
 - **Resultados**
 - **Conclusión y discusión.**

- **Abstract**
 - **Introduction and objective**
 - **Methods**
 - **Results**
 - **Conclusion and discussion**

- **Introducción**

- **Material y métodos**

- **Desarrollo**
 - **Anatomía patológica de los pulmones**
 - **Incidencia del cáncer de pulmón**
 - **Aspectos básicos del cáncer de pulmón**
 - **Diferencias histológicas**
 - **Ecobroncoscopia o endosonografía bronquial(EBUS)**
 - **Aspectos técnicos**
 - **Indicaciones**
 - **Rendimiento diagnóstico**
 - **Complicaciones**
 - **Ventajas**

- **Diseño y metodología del estudio**
 - **Población**
 - **Mediciones**

- **Análisis estadístico**
- **Resultados**
- **Conclusión y discusión**
- **Bibliografía**

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón es un conjunto de enfermedades resultantes del crecimiento maligno de células del tracto respiratorio, en particular del tejido pulmonar, y uno de los tipos de cáncer más frecuentes a nivel mundial. El cáncer de pulmón suele originarse a partir de células epiteliales, y puede derivar en metástasis e infiltración a otros tejidos del cuerpo. Se excluye del cáncer de pulmón aquellas neoplasias que hacen metástasis en el pulmón provenientes de tumores de otras partes del cuerpo. La clínica de esta enfermedad puede ser muy variable, dependiendo de la edad, localización así como sus características anatomopatológicas siendo sus manifestaciones más frecuentes la dificultad respiratoria, tos y pérdida de peso, así como dolor torácico, ronquera e hinchazón en el cuello y la cara.

Debido a la morbilidad de estas manifestaciones ha sido objeto de numerosos estudios tanto para conocer nuevas técnicas de diagnóstico de la enfermedad como para buscar un tratamiento idóneo para estos enfermos. Mi objetivo fue realizar una revisión bibliográfica sobre estudios diagnósticos de este cáncer, haciendo hincapié en la ecobroncoscopia como prueba diagnóstica del cáncer de pulmón.

Objetivo: Analizar los resultados conseguidos en diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón por una unidad de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón que incorpora la ultrasonografía endobronquial con punción transbronquialaspirativa en tiempo real (USEB-PTBA-tr) a la evaluación clínica del paciente previo al tratamiento.

Método: Realizamos la búsqueda bibliográfica en varias fuentes de datos médica y escogimos un estudio observacional del conjunto de pacientes valorados por sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón en una unidad de diagnóstico rápido de cáncer durante cuatro años, registrando los tiempos y la técnica requeridos para el diagnóstico, el tiempo para el tratamiento, y el grado de identificación de enfermedad en estadio inicial.

Resultados: Seiscientos setenta y ocho pacientes fueron atendidos en la unidad de diagnóstico de cáncer, en 352 casos el diagnóstico fue confirmado con una o más muestras anatomopatológicas. En 170 pacientes el diagnóstico se obtuvo con biopsias y/o citologías obtenidas por fibrobroncoscopia (48,2%), la ultrasonografía endobronquial con punción transbronquialaspirativa en tiempo real (USEB-TTBA-rt) confirmó la sospecha clínica en 70 pacientes (19,9%). En 280 pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNCP) se

practicaron 166 USEB-PRBA-tr de estadificación (59,3%) y en 105 de ellos la técnica mostró únicamente enfermedad local (37,5%).

Discusión: Una vez revisados varios artículos acerca de las técnicas diagnósticas del cáncer de pulmón se llega a la conclusión de que la ecobroncospia ha aportado grandes avances. En la mitad de pacientes remitidos a la unidad de diagnóstico por sospecha de cáncer de pulmón el diagnóstico se confirma por técnicas endoscópicas en tres cuartas partes de los casos. La USEB-TTBA-rt es la técnica diagnóstica en una quinta parte de los casos y de estadificación en más de la mitad de ellos, y permite reducir los tiempos de espera hasta el diagnóstico y el inicio de tratamiento.

ABSTRACT

Objective: To analyse the results obtained in the diagnosis and staging of lung cancer (LC) by a lung cancer Rapid Diagnosis Unit (LC-RDU) in which real-time endobronchialultrasound-guidedtransbronchialneedleaspiration (RT-EBUS guided-TBNA) is performed as part of the clinical evaluation of the patient prior to treatment.

Method: A four year observational study was conducted on a group of patients evaluated due to suspicion of LC in an LC-RDU. The times and the techniques required for the diagnosis and identifying the level of the disease in the initial staging were recorded.

Results: Out of a total of 678 patients seen in the LC-RDU, the diagnosis in 352 was confirmed in one or more histopathology samples. In 170 patients (48.2%) the diagnosis was made with biopsies and/ or cytology samples obtained by fibrobronchoscopy, and RT-EBUS guided-TBNA confirmed the clinical suspicion in 70 patients (19.9%). In the 280 patients with SCLC, 166 RT-EBUS guided-TBNA were performed for staging (59.3%), and in 105 of them the technique only showed local disease (37.5%). Therapeutic surgery was performed on 83 of these patients, and was radical in 73 cases (87.9%).

Discussion: In half of the patients referred to the LC-RDU due to suspected LC, the diagnosis was confirmed in 75% of cases using endoscopic techniques. RT-EBUS guided-TBNA was the diagnostic technique in 20% of the cases, for staging in more than half of them, and led to reduced waiting times for the diagnosis and starting treatment.

INTRODUCCIÓN

En la Unión Europea el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por enfermedad neoplásica en los hombres y la tercera en las mujeres. La incidencia de la enfermedad depende de los patrones históricos de consumo de tabaco propios del territorio, y en Occidente oscila en hombres alrededor de los 50 casos nuevos por cada 100.000 habitantes, con una cifra algo inferior en mujeres. El cáncer de pulmón tiene una elevada letalidad, siendo la supervivencia a los cinco años del diagnóstico inferior al 10% en la mayor parte del mundo, dependiendo el pronóstico de la estadificación de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La supervivencia de la enfermedad a los cinco años es superior al 80% cuando el diagnóstico se realiza dentro de un programa de cribaje, en ausencia de síntomas respiratorios, y de un 60% en los pacientes que consultan al sistema de salud por la aparición de síntomas compatibles con cáncer, cuando la enfermedad es identificada en estadio I. Contrariamente, la existencia de diseminación mediastínica de la enfermedad, propia del cáncer en estadio III, tiene un pronóstico sensiblemente peor, con una supervivencia inferior al 30% a los cinco años del diagnósticoⁱ.

En los últimos años los hospitales del sistema de salud han introducido en sus prestaciones sanitarias unidades de diagnóstico rápido focalizadas en el diagnóstico de las enfermedades neoplásicas, como alternativa a la hospitalizaciónⁱⁱ, con el objetivo de reducir el tiempo hasta el diagnóstico y la estadificación de la enfermedad, permitiendo así un inicio temprano del tratamiento. Ante la aparición de síntomas que motivan una consulta al sistema de salud y llevan a establecer una sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón, una derivación precoz a la consulta especializada de referencia para proceder al estudio diagnóstico y la estadificación de la enfermedad ha mostrado tener un efecto positivo sobre la supervivencia, cuando el estadio del cáncer es inicialⁱⁱⁱ. Así, la creación de unidades de diagnóstico rápido del cáncer de pulmón (UDR-CP) puede mejorar el pronóstico de la enfermedad, al favorecer la identificación precoz de la misma, y, de manera simultánea, disminuir la ansiedad asociada a la ausencia de un diagnóstico preciso ante una enfermedad potencialmente grave^{iv}.

El objeto del presente estudio es analizar los resultados conseguidos en diagnóstico y estadificación del cáncer por una unidad de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón, y la aportación de la ultrasonografía endobronquial con punción transbronquialaspirativa en tiempo real (USEB-PA) a la misma, evaluando la demora en días hasta el diagnóstico, la técnica que permite su establecimiento, el procedimiento prequirúrgico utilizado para la estadificación de la enfermedad, y el porcentaje de identificación de cáncer de pulmón en estadio inicial potencialmente curable.

MATERIAL Y MÉTODOS

- *Palabras clave utilizadas:* Cáncer de pulmón, ultrasonografía endobronquial, punción transbronquialaspirativa, tiempo para diagnóstico, unidad de diagnóstico rápido.
- *Criterios de búsqueda:* para la realización de este trabajo nos hemos basado en un estudio observacional llevado a cabo en un hospital de Barcelona desde Octubre de 2005 hasta Noviembre de 2009 sobre pacientes con una sospecha de cáncer de pulmón.
- *Fuentes de información:* PUBMED, google académico, The Cochrane Database of Systematic Reviews, Tripdatabase, The New England Journal of Medicine, American Journal of Hematology, Uptodate, Medline.
- *Mediciones:* La información clínica recogida incluyó datos demográficos, hábito tabáquico, características radiológicas y endoscópicas de la enfermedad y diagnóstico final del paciente. Los pacientes fueron considerados como no fumadores cuando habían sido fumadores activos menos de un año y su consumo había sido inferior a un cigarrillo diario, y como exfumadores cuando el consumo regular de tabaco había sido abandonado hacía más de 12 meses. En todos los casos se realizó una TC de tórax y hemiabdomen superior, usando para ello un equipo multidetector.

DESARROLLO

ANATOMÍA DE LOS PULMONES:

Son estructuras anatómicas de origen embrionario endodérmico, que tienen una consistencia esponjosa y se sitúan a ambos lados de la cavidad torácica, por debajo de las costillas, apoyados sobre el diafragma y dejando entre ellos el espacio denominado mediastino. En la cara anterior del tórax, los pulmones se proyectan en cada uno de los hemitórax desde la zona clavicular hasta las costillas VIII y IX. En la inspiración su borde inferior asciende más. Los vértices pulmonares se sitúan ligeramente por encima de las clavículas y los bordes mediales son diferentes en cada pulmón, ya que el izquierdo presenta una escotadura en la que se sitúa el corazón y el derecho es más rectilíneo. En la cara posterior del tórax los pulmones se proyectan en cada hemitórax y se sitúan una parte de ellos bajo las respectivas escápulas. Los vértices pulmonares superan el borde superior de las escápulas, y los bordes inferiores llegan hasta las costillas IX y X, descendiendo más en la inspiración. En su interior se encuentran los bronquios, bronquíolos, alvéolos y vasos sanguíneos, que permiten que se realice el proceso de la respiración. Su proyección externa corresponde a las paredes anteriores, laterales y posteriores del tórax. Están recubiertos en toda su superficie por una capa que recibe el nombre de pleura y que consta de dos membranas. La capa más interna está adosada directamente al tejido pulmonar y se conoce como pleura visceral, y la externa, o pleura parietal, se adhiere a las estructuras que rodean a los pulmones: costillas, diafragma, mediastino, etc. El espacio que queda entre la pleura visceral y la pleura parietal es la cavidad pleural, que es una cavidad virtual, pues ambas paredes están unidas entre sí^v.

INCIDENCIA

El cáncer de pulmón es el más frecuente del mundo, con aproximadamente 1.400.000 nuevos casos al año. Representa el 16,6% de todos los tumores entre los hombres (965.000) y el 7,6% entre las mujeres (387.000 casos). Las mayores incidencias se observan en Europa (sobre todo en el Este y en el Sur) y en Norteamérica. En mujeres, las incidencias más elevadas dentro de Europa se registran en los países del Norte.

La relación entre sexos es de 2,5 hombres por cada mujer en el mundo, 3,6 en Europa, y 9 en España. En España se diagnostican unos 20.000 casos anuales, lo que representa el 18,4% de los tumores entre los hombres (18.000 casos) y el 3,2% entre las mujeres (2.000 casos)^{vi}.

ASPECTOS BÁSICOS DEL CÁNCER DE PULMÓN

Representa la primera causa de muerte por cáncer.

Se reconocen cuatro variedades fundamentales:

- Carcinoma de células pequeñas
- Carcinoma de células grandes
- Adenocarcinoma
- Carcinoma escamoso

Existe una clara relación con el tabaquismo sobre todo por el carcinoma epidermoide y el anaplásico de células pequeñas. El riesgo relativo es diez veces mayor en fumadores de cigarrillos y 1,5 veces mayor en fumadores pasivos. Entre los no fumadores, es más frecuente el adenocarcinoma.

La supervivencia de 5 años después del diagnóstico es menor del 50% en casos de enfermedad localizada y menor del 25% si está extendida.

Los síntomas pueden permanecer silentes durante meses.

Los tumores de localización central aparecen como masas tumorales que afectan a bronquios grandes. Clínicamente, pueden dar tos con expectoración hemoptoica (expectoración con trazas de sangre).

Los de mayor tamaño pueden dar lugar a atelectasias por obstrucción de la luz bronquial.

Los de localización periférica generalmente dan síntomas en fases avanzadas, normalmente derrame pleural maligno.

La afectación de estructuras vecinas puede dar lugar a obstrucción traqueal, disfagia, disfonía por compresión del nervio recurrente laríngeo, parálisis del nervio frénico, síndrome de la vena cava superior, etc.

Son frecuentes las metástasis por vía sanguínea y los síndromes paraneoplásicos.

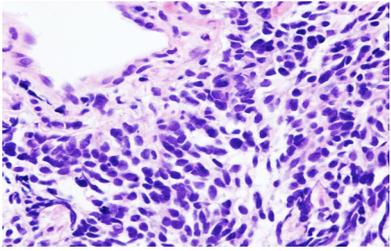
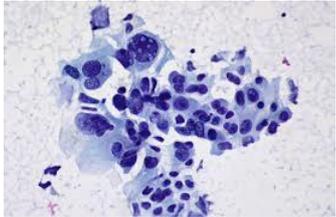
Se realiza mediante análisis anatomopatológico de una muestra de tejido generalmente obtenido mediante fibrobroncoscopia.

La extensión de la enfermedad se evalúa mediante tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, gammagrafía ósea, mediastinoscopia, mediastinostomía y toracoscopia.

- Si la neoplasia no es del tipo de células pequeñas, el tratamiento de elección es el quirúrgico, siempre y cuando se cumplan determinados criterios de estadificación del tumor (grado de diseminación), reseabilidad (posibilidad de extirpar el tumor) y operabilidad (evaluación de si el paciente es capaz de resistir la cirugía y sus consecuencias).

- La presencia de metástasis a distancia, afectación del nervio frénico, invasión traqueal, derrame pleural maligno, son algunos criterios de irresecabilidad que pueden ser evaluados por el médico tratante.
- La base del tratamiento del cáncer de células pequeñas es la quimioterapia.
- En ocasiones se asocia tratamiento quirúrgico o radioterapia.

DIFERENCIAS HISTOLÓGICAS CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS Y CARCINOMA DE CELULAS NO PEQUEÑAS.

SCLC	NSCLC
Escaso citoplasma, núcleos pequeños, hipercromáticos con cromatina fina, nucléolos poco definidos.	Abundante citoplasma, núcleos pleomórficos con cromatina gruesa; nucléolos prominentes.
	

vii

ECOBRONCOSCOPIA O ENDOSONOGRAFIA BRONQUIAL (EBUS)

La ecobroncoscopia es una técnica que nos permite inspeccionar mediante un sistema óptico de visión directa el interior del aparato respiratorio.

Combina en un endoscopio flexible dos sistemas de imagen:

- o Un sistema óptico idéntico al de los bronoscopios convencionales.
- o Una sonda de ecografía.

De este modo se añade a la endoscopia convencional la posibilidad de rastrear ecográficamente y tomar muestras de las zonas adyacentes al árbol bronquial.

La introducción de una minisonda a través del canal de trabajo del bronoscopio convencional permite la visualización mediante ultrasonidos del parénquima pulmonar, pared traqueobronquial y las estructuras adyacentes en un ángulo de 360 grados. Sin embargo, una vez localizada la lesión, ha de retirarse la sonda para en un segundo acto realizar la punción transbronquial a ciegas.

La endosonografía bronquial endoscópica (**EBUS**, por sus siglas en inglés) se ha desarrollado en los últimos años a la par del intervencionismo en la vía aérea.

Es un procedimiento ambulatorio, mínimamente invasivo, que permite la obtención de diagnósticos rápidos y certeros de lesiones ganglionares, hiliares, mediastinales, peribronquiales y parenquimatosas, cambiando drásticamente el proceso tradicional de estadificación del cáncer pulmonar.

En el presente su principal indicación es la localización de nódulos pulmonares periféricos y la exploración de la pared traqueal para determinar si existe o no infiltración neoplásica, así como la estadificación de ganglios linfáticos en pacientes con sospecha o previamente diagnosticados de cáncer de pulmón primario o metastático, aunque también se ha propuesto para la evaluación del mediastino en otras patologías.

Tratándose de un procedimiento de baja morbilidad que no requiere hospitalización, ya que no tiene los riesgos asociados a un procedimiento quirúrgico, la **EBUS** reduce los costes del diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico y de otras lesiones intratorácicas. Por otra parte, por su carácter no quirúrgico, ha abierto nuevos espacios al neumólogo clínico y a su posicionamiento como actor fundamental en la realización de estas intervenciones diagnósticas (y en algunos casos terapéuticas) motivando su entrenamiento en estas áreas específicas^{viii}.

Aspectos técnicos

En la actualidad se disponen de dos tipos de equipos de ultrasonido endobronquial: La **EBUS** lineal o de sonda convexa y la **EBUS** de sonda radial. La primera disponible fue la ecobroncoscopia radial.

La **EBUS** lineal posee un transductor acondicionado en la punta del fibrobroncoscopio flexible que emite un haz de ultrasonido paralelo al eje mayor del broncoscopio con un rango de frecuencias entre 5 y 7,5 MHz. El equipo también genera imágenes de Doppler color pulsado que permiten identificar estructuras vasculares. Cuenta con un canal de trabajo para realizar punciones guiadas por imagen ecográfica.

La **EBUS** de sonda radial, menos difundido, aparece con el desarrollo de sondas ecográficas en miniatura, que se introducen por el canal de trabajo de un broncoscopio convencional (2,2 mm), pueden avanzar hasta bronquios distales y es de gran utilidad para guiar biopsias transbronquiales así como para el estudio de la arquitectura de la pared bronquial. La preparación para el procedimiento es similar al de una broncoscopia convencional, aunque el tiempo de realización puede ser más prolongado. Por lo general se realiza bajo sedación

intravenosa y monitoria básica no invasiva en una sala de cirugía, como procedimiento ambulatorio. En algunos casos se puede realizar bajo anestesia general con máscara laríngea.

Las estaciones ganglionares a las que se puede acceder por EBUS en este momento son: 2, 3, 4, 7, 10, 11 y 12. Bajo la guía imaginológica brindada por el EBUS se puede realizar la punción - aspiración para estudio citológico e histopatológico (biopsia): TBNA (de la sigla en inglés: *Transbronchial Needle Aspiration Techniques*) de ganglios = 5 mm en su eje corto.

Una vez obtenidas las muestras para estudio, estas deben cumplir algunos requisitos para ser consideradas de buena calidad, de acuerdo con los criterios descritos en la década de los 90 por Davenport:

- Presencia de células malignas o de un diagnóstico alternativo evidente para el citólogo con la coloración de Diff- Quick.
- Presencia de al menos 30% de linfocitos en el extendido examinado.

Las muestras obtenidas con esta técnica son: aspirado (bloque) de ganglio linfático o masa y lavado de la aguja. Estas son fijadas en formol y alcohol absoluto para su estudio histopatológico y de citología. Si se requieren muestras para estudios moleculares e inmunofenotipo, así como para estudios microbiológicos, deben ser preservadas en solución salina normal o EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).

Indicaciones

La punción con aguja guiada por EBUS está indicada en el diagnóstico y estadificación del cáncer pulmonar y hace parte integral de las guías de práctica clínica actuales sobre esta enfermedad. Además se utiliza para la reclasificación del cáncer si aparecen nuevas adenopatías y para el diagnóstico etiológico de adenopatías y tumores mediastinales en general. En todos los pacientes con cáncer de pulmón y estudios imaginológicos que sugieran compromiso ganglionar mediastínico estaría indicada la confirmación anatomopatológica de compromiso por neoplasia mediante punción guiada por EBUS.

Los pacientes con cáncer ya sometidos a mediastinoscopia y radioterapia, debido a los cambios anatómicos secundarios a sus intervenciones previas, tienen mayor dificultad quirúrgica y pueden ser abordados con relativa facilidad con EBUS para toma de muestras.

Varios trabajos sustentan su utilidad en enfermedad benigna como sarcoidosis e infecciones como tuberculosis, micosis y abscesos mediastinales.

Además de servir de guía para realizar punciones con aguja de masas y adenopatías, tanto en el mediastino como en el parénquima pulmonar, permite una evaluación de la pared del árbol respiratorio pudiendo distinguir entre compresión extrínseca e invasión por tumor; permite

también definir la relación de masas con estructuras vasculares adyacentes y, con las sondas lineales, evaluar la mucosa para determinar invasión incipiente por enfermedad maligna ^{ix}.

Indicaciones clínicas según el tipo de técnica ecográfica

INDICACIONES	TÉCNICA ECOBRONCOSCOPICA
Nódulo pulmonar solitario	EBUS radial
Masa pulmonar hilar	EBUS sectorial
Adenopatías mediastínicas o hiliares	EBUS sectorial
Exploración de la pared (compresión vs infiltración y grado de infiltración)	EBUS radial

x

Rendimiento diagnóstico

Varios trabajos en los que se ha comparado el resultado histopatológico de muestras obtenidas por EBUS con las obtenidas con mediastinoscopia (el estándar de referencia) muestran sensibilidades entre el 82 y el 97%. La especificidad en varias publicaciones es del 100%. El valor predictivo negativo puede alcanzar el 97,4% y el valor predictivo positivo (VPP) el 100%. La sensibilidad y especificidad de la prueba aumentan en la medida que la probabilidad antes del examen sea alta para enfermedad maligna, si el tamaño de las adenopatías supera los 15 milímetros y si hay aspecto patológico en las imágenes que se solicitan en forma habitual antes de este procedimiento (TAC- y PET- tomografía axial computarizada con emisión de positrones).

En pacientes con cáncer y reporte de biopsia por EBUS negativa en ocasiones se hace necesaria la realización de mediastinoscopia confirmatoria.

Complicaciones

La EBUS se considera una técnica segura y hasta la fecha no se han descrito casos mortales relacionados con este procedimiento. Los efectos adversos más frecuentes descritos son los mismos de una broncoscopia convencional y de carácter transitorio:

- Tos.
- Dolor laríngeo o torácico.
- Sensación de atoramiento por el efecto anestésico local.
- Otros muy raros incluyen neumomediastino, hemomediastino y bacteremia.

Ventajas

Dentro de las ventajas generales de la EBUS se destacan el ser un procedimiento ambulatorio, mínimamente invasivo, bien tolerado por los pacientes y con complicaciones menores e infrecuentes.

En pacientes con cáncer, este método les ofrece diagnóstico y estadificación en un solo procedimiento, con muestras válidas para estudio de mutaciones y otros marcadores claves en la prescripción del tratamiento, evitando en muchos casos procedimientos quirúrgicos adicionales.

En resumen, la EBUS es un procedimiento innovador útil en el diagnóstico de enfermedades malignas y benignas del aparato respiratorio, del cual pueden beneficiarse un gran número de pacientes. Esta técnica es una herramienta clave en el estudio actual de la enfermedad respiratoria.

DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

POBLACIÓN

Se ha realizado un estudio observacional del conjunto de pacientes valorados por sospecha diagnóstica de cáncer de pulmón en la unidad de diagnóstico rápido de un hospital del Barcelonés Nord durante los cuatro años del período octubre 2005-septiembre 2009. Los pacientes fueron remitidos a la unidad de diagnóstico por las diferentes unidades asistenciales locales para las que dicha unidad actúa como referencia, cuya población total asistida es de 210.000 personas. Se valoraron todos aquellos pacientes con sospecha clínico-radiológica de cuyo estado general permitía realizar el estudio diagnóstico en régimen ambulatorio, derivados desde consultas externas de atención primaria o especializada, o de unidades de Atención Urgente. La unidad de diagnóstico dispone de una consulta de enfermería y es atendida por tres especialistas en neumología que compatibilizan esta actividad asistencial con

la realización de la endoscopia respiratoria del centro. El primer examen clínico fue seguido de la realización de exploraciones complementarias en régimen de programación preferente, que incluían hemograma, pruebas de coagulación, análisis de función hepática y renal, radiología y tomografía computarizada (TC) de tórax, fibrobroncoscopia diagnóstica, pruebas de función respiratoria y, en los pacientes con existencia de derrame pleural, toracocentesis exploradora. Cuando la broncofibroscopia no obtuvo el diagnóstico se realizaron punciones aspirativastranstorácicas dirigidas por TC, punciones extratorácicas (punción aspirativa de ganglios periféricos, de lesiones óseas o de otros órganos en los casos en los que las pruebas de imagen sugerían afectación a distancia), USEB o cirugía dirigidas a la obtención de muestras diagnósticas. En pacientes con diagnóstico de carcinoma de pulmón no célula pequeña (CPNCP) la estadificación TNM se estableció mediante criterios clínico-radiológicos (TC de tórax y/o tomografía por emisión de positrones) cuando la estadificación anatomopatológica sobre el mediastino se consideró no indicada bien por la evidencia de metástasis a distancia o bien por la existencia de contraindicaciones para la realización de exploraciones invasivas. En los otros casos se realizó estadificación ganglionar mediante USEB o mediastinoscopia (cuando se sospechó afectación ganglionar en estaciones no abordables por la USEB). Todos los pacientes aceptaron la realización del estudio diagnóstico y de estadificación del presente estudio por consentimiento informado, que fue aprobado por el comité ético del centro.

MEDICIONES

La información clínica recogida incluyó datos demográficos, hábito tabáquico, características radiológicas y endoscópicas de la enfermedad y diagnóstico final del paciente. Los pacientes fueron considerados como no fumadores cuando habían sido fumadores activos menos de un año y su consumo había sido inferior a un cigarrillo diario, y como exfumadores cuando el consumo regular de tabaco había sido abandonado hacía más de 12 meses. En todos los casos se realizó una TC de tórax y hemiabdomen superior, usando para ello un equipo multidetector y considerando los ganglios visualizados como aumentados de tamaño cuando su diámetro menor era superior a 10 mm.

En los pacientes con neoplasia confirmada anatomopatológicamente se registraron la técnica que fue diagnóstica y el tipo histológico de la enfermedad. En estos pacientes también se determinó el origen de la derivación y se calcularon el tiempo de espera desde que el médico de cabecera solicitaba una visita especializada hasta que esta era efectuada, los días transcurridos entre esta visita y la confirmación diagnóstica anatomopatológica definitiva, y el tiempo entre esta última y el tratamiento, fuera este cirugía, quimioterapia, radioterapia o

cuidados paliativos. En los pacientes con diagnóstico de CPNCP se determinó la estadificación TNM prequirúrgica y en los enfermos en estadio I/II tratados con cirugía, la postquirúrgica^{xi}.

En los pacientes en los que la comorbilidad o la edad desaconsejaban la realización de pruebas complementarias invasivas para conseguir un diagnóstico anatomopatológico este fue establecido en base a criterios clínico-radiológicos, descartándose su tabulación en análisis ulteriores.

Ultrasonografía endobronquial con punción transbronquial aspirativa en tiempo real (USEB-PA).

En los pacientes en los que la realización de USEB-PTBA-tr estaba indicada para la obtención del diagnóstico o para la estadificación del paciente esta fue realizada bajo anestesia local con lidocaína y sedación con midazolam, siguiendo recomendaciones publicadas para el procedimiento, utilizando para ello un ecobroncoscopio sectorial equipado con un transductor distal capaz de obtener imágenes mediastínicas (BF-UC160-F, Olympus® Optical Co. Ltd., Tokio, Japón), y un canal que permite la realización de PTBA de masas y ganglios bajo visualización directa. Los ganglios mediastínicos (paratraqueales derechos e izquierdos, subcarinales) y lobares fueron explorados y su diámetro menor fue medido, y aquellos de diámetro menor igual o superior a 5 mm fueron puncionados bajo visualización directa, utilizando una aguja citológica específicamente diseñada para ello, y las muestras obtenidas fueron examinadas de forma peroperatoria por la unidad de citología, y etiquetadas como provenientes de un ganglio normal, cuando mostraban solo linfocitos, o de un ganglio metastático, cuando aparecían en ellas grupos de células neoplásicas^{xii}. Los aspirados únicamente con células bronquiales o hematíes, o material insuficiente, fueron considerados no satisfactorios, y en esta situación el procedimiento fue repetido hasta un máximo de tres veces. La especificidad y el valor predictivo positivo del procedimiento se consideraron como del 100%, en base a estudios previamente publicados^{xiii}.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 15 (Chicago, Illinois, EE.UU.), expresando las variables categóricas como frecuencia absoluta y relativa, y las variables continuas como media y desviación estándar, cuando presentaban una distribución normal, o como mediana y rango intercuartil cuando esta no se ajustaba a la normalidad.

Primero se tabularon las características clínicas de los pacientes con diagnóstico final de neoplasia. Seguidamente se determinaron el origen de los mismos, el tiempo transcurrido desde la solicitud a la primera visita, y los tiempos requeridos para el diagnóstico. Se compararon los tiempos necesarios para el diagnóstico en función del procedimiento que alcanzó la confirmación anatomopatológica, utilizando como referencia los pacientes en los que la técnica diagnóstica había sido la fibrobroncoscopia (prueba de chi-cuadrado).

Los tiempos hasta el diagnóstico fueron también comparados en función de la estadificación (prueba de chi-cuadrado), en los pacientes con diagnóstico final de CPNCP. Finalmente, en los pacientes con este diagnóstico, se tabuló la estadificación prequirúrgica y la técnica utilizada para su establecimiento. En aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía se efectuó disección ganglionar sistemática y se determinó la estadificación TNM posquirúrgica. Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa cuando su nivel de significación era igual o inferior a 0,05^{xi}.

RESULTADOS

Un total de 678 pacientes fueron atendidos en la unidad de diagnóstico, y en 371 casos (54,7%) el diagnóstico final de neoplasia fue confirmado. En 19 casos en los que la realización de pruebas diagnósticas destinadas a la obtención de muestras se consideró contraindicada este fue establecido únicamente en base a criterios clínico-radiológicos (5,1%). En 352 pacientes el diagnóstico se basó en la obtención de una o más muestras anatomopatológicas confirmativas, en tres cuartas partes de los casos obtenidas por técnicas endoscópicas. En la mitad de de los pacientes con diagnóstico anatomopatológico el diagnóstico se obtuvo en la fibrobroncoscopia, a partir de las muestras de biopsia y/o citología. La USEB-PA se mostró también como una técnica endoscópica esencial para el diagnóstico, ya que su utilización confirmó la sospecha clínica de cáncer en cerca de una quinta parte de los pacientes diagnosticados, en los que la fibrobroncoscopia diagnóstica y cualquier otro procedimiento previo no habían obtenido resultados confirmativos, muy por delante del resto de procedimientos de muestreo utilizados.

CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

En nuestro estudio más de la mitad de los pacientes remitidos fueron diagnosticados de cáncer de pulmón, un porcentaje superior al previamente observado en otros estudios^{xiv}.

En tres cuartas partes de los pacientes con diagnóstico final de neoplasia este fue establecido mediante técnicas endoscópicas. Entre ellas, la USEB-PA se mostró como una técnica endoscópica esencial, ya que su utilización confirmó la sospecha clínica en una quinta parte de los pacientes diagnosticados en los que la fibrobroncoscopia diagnóstica previa no había resultado confirmativa. La mediana de días transcurridos entre la primera visita en la unidad de diagnóstico de cáncer y el diagnóstico fue inferior a las dos semanas, menor cuando la confirmación fue realizada por un procedimiento endoscópico. En más de la mitad de los 280 pacientes afectados de CPNCP se practicó USEB-PA con intención de estadificación, siendo esta técnica la más utilizada para la evaluación de la extensión de la enfermedad. En una cuarta parte de estos pacientes la estadificación prequirúrgica realizada mostró únicamente enfermedad local, que se confirmó en cerca del 90% de los pacientes en los que se procedió a cirugía terapéutica.

Aunque el 75% de los pacientes con cáncer de pulmón consultan a su médico de familia por síntomas compatibles con esta enfermedad, como son la tos, la disnea, la hemoptisis o el dolor torácico, el valor predictivo positivo de esta sintomatología es bajo, y requiere de la realización de pruebas complementarias para el diagnóstico. La mayor accesibilidad a la TC en las unidades básicas de salud ha implicado una mayor frecuencia en cuanto a la identificación de opacidades pulmonares. Consecuentemente, ha conllevado una ligera disminución de la proporción de pacientes con sospecha diagnóstica posteriormente no confirmada y, simultáneamente, un incremento de la derivación a las consultas de neumología por sospecha de cáncer. En la mayoría de hospitales este incremento ha significado la implantación de unidad de diagnóstico rápido. El equipo que ha examinado los pacientes incluidos en el presente estudio consta de neumólogos y personal de enfermería que efectúan las exploraciones endoscópicas requeridas para el diagnóstico y participan en el comité de tumores de tórax multidisciplinar del centro^{xv}.

En nuestro estudio tres cuartas partes de los pacientes con diagnóstico final de cáncer de pulmón remitidos a la unidad de diagnóstico fueron visitados en una semana, diagnosticados dentro de las tres semanas inmediatas a la primera visita de neumología y tratados en los 45 subsiguientes al establecimiento del diagnóstico. Estos tiempos de espera muestran mejores resultados que otros estudios realizados en poblaciones de características similares y entran

dentro del rango recomendado por la British Thoracic Society, que en los pacientes con cáncer requiere el inicio del tratamiento en los dos meses inmediatos a la primera visita ^{xvi}.

El requerimiento de reducir los tiempos de espera hasta el diagnóstico y el tratamiento viene fundamentado por la necesidad de disminuir la ansiedad ligada a la sospecha diagnóstica de una enfermedad neoplásica ^{iv} y en el mejor pronóstico del paciente cuando la enfermedad es diagnosticada en estadio inicial. En este sentido, Kashiwabara et al analizaron la supervivencia de una muestra de pacientes que no fueron tratados en el año inmediato a la identificación de la enfermedad, por rechazo del tratamiento por parte del paciente o por un diagnóstico erróneo inicial, objetivando el peor pronóstico asociado a esta situación, frente al propio del cáncer tratado en el momento de la primera identificación de la enfermedad, estando directamente relacionado el empeoramiento en la evolución con el aumento de tamaño del tumor ^{xvii xviii}. Aunque, el tratamiento precoz no ha mostrado asociarse a una mejora de la supervivencia en diversos estudios centrados en el análisis del tiempo transcurrido desde la primera visita hospitalaria hasta el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico de la enfermedad esta falta de efecto se ha considerado en cierto grado influida por el hecho de que los pacientes con enfermedad avanzada acceden al tratamiento antes que aquellos con estadios precoces un fenómeno también observado en nuestro estudio. Contrariamente, diversos estudios han demostrado un mejor pronóstico en los pacientes remitidos prontamente al especialista de referencia por parte del médico de cabecera, sugiriendo que el efecto de la intervención precoz se manifiesta como positivo únicamente en las fases más iniciales de la enfermedad. Buccheri et al mostraron una peor supervivencia en los pacientes con un mayor tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el envío al especialista de referencia y Bozcuk et al demostraron que, ante una sospecha diagnóstica, la existencia de circuitos de derivación directa al especialista mejora el pronóstico, al reducir el tiempo de espera hasta la primera evaluación especializada, en los pacientes en estadio inicial en el momento del diagnóstico ⁱⁱⁱ. Sabido que el tiempo de duplicación del cáncer de pulmón de tipo no célula pequeña, el de mayor prevalencia, está estimado en 4 meses, es razonable asumir que el tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el tratamiento no debería ser superior a este tiempo, reduciendo el total de días transcurridos entre el inicio del período sintomático de la enfermedad y la primera valoración por el especialista.

En los pacientes incluidos en la presente serie el diagnóstico se realizó en una mediana de 11 días, un tiempo inferior a descrito en otras series publicadas ^{xv}. Es de destacar que, aunque las muestras obtenidas por fibrobroncoscopia permitieron precisar el diagnóstico en cerca de la mitad de los casos, la USEB-PA fue la técnica diagnóstica en un 20% de los pacientes, con

tiempos desde la primera visita hasta el diagnóstico solo ligeramente superiores a los alcanzados con fibrobroncoscopia.

La USEB-PA permite el abordaje de tumoraciones pulmonares próximas a la traquea y los grandes bronquios y de los ganglios mediastínicos y lobares, a los que la enfermedad neoplásica puede haber diseminado, independientemente del tamaño de los mismos. La utilización de esta técnica posibilita alcanzar un diagnóstico en la mayoría de pacientes remitidos con este objetivo en los que otras técnicas diagnósticas no han obtenido resultado. De acuerdo con esta valoración, en los pacientes de nuestra serie en los que el diagnóstico dependió de técnicas no endoscópicas este requirió más de tres semanas, de acuerdo con otras series. Así, el uso combinado de dos técnicas endoscópicas, la fibrobroncoscopia y la USEB-PA, fue el principal determinante en nuestro estudio para conseguir el diagnóstico confirmativo de los pacientes dentro del tiempo recomendado en las guías clínicas.

En nuestro estudio la técnica de estadificación fue la USEB-PA en más de la mitad de los pacientes, lo que conllevó que la proporción de mediastinoscopias realizadas con este objetivo fuera baja. La tomografía por emisión de positrones es actualmente utilizada también la estadificación y se ha incorporado al algoritmo diagnóstico de esta enfermedad.

En el momento del inicio del presente estudio, sin embargo, esta técnica no era realizada sistemáticamente a los pacientes remitidos, por lo que no ha sido considerada en la tabulación realizada. La USEB-PA es una técnica poco invasiva, que no requiere ingreso hospitalario y con un riesgo de complicaciones bajo^{xiii} que en nuestra experiencia consigue una sensibilidad y especificidad superiores al 90% equivalentes a la mediastinoscopia y claramente superiores a la tomografía por emisión de positrones, cuando el muestreo mediastínico durante la técnica es suficientemente amplio para obtener muestras representativas de los ganglios paratraqueales derechos, izquierdos, y subcarinales. La proporción de pacientes a los que se practicó cirugía con intención radical en nuestro estudio en los que la estadificación posquirúrgica demostró enfermedad extendida al mediastino, de un 12%, es similar a la hallada en series en las que la mediastinoscopia fue la técnica utilizada para la estadificación, y confirma lo adecuado de esta forma no quirúrgica de evaluar la extensión de la enfermedad, que, además, tiene la ventaja de simplificar el procedimiento evaluativo una vez establecido el diagnóstico.

Los pacientes remitidos que mostraban un nódulo pulmonar único en un 20,4% de los casos en la presente serie, y la estadificación prequirúrgica de los mismos mostró enfermedad resecable en una tercera parte de los casos, confirmando que la existencia de una unidad de diagnóstico rápido conlleva la identificación de una proporción importante de pacientes potencialmente curables. En una tercera parte de los pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico

incluidos en el presente estudio la cirugía terapéutica fue el primer tratamiento utilizado, una proporción superior a otras series^{xix}, y en cerca del 90% de los pacientes intervenidos la disección ganglionar sistemática realizada confirmó que la enfermedad no estaba extendida al mediastino.

Ante la aparición de síntomas que llevan a establecer una sospecha diagnóstica la derivación directa reduce el tiempo necesario para la confirmación del diagnóstico, aumenta la proporción de pacientes en estadio inicial y con indicación quirúrgica y tiene un efecto demostrado sobre la supervivencia cuando la enfermedad se encuentra en un estadio inicial, con una reducción de los costes asistenciales^{ii iii}. Así, la atención al paciente con sospecha de cáncer puede contribuir a mejorar el pronóstico de la enfermedad al favorecer la identificación precoz de la misma, en nuestra serie alcanzada en cerca de la tercera parte de los casos^{xx}.

En conclusión, la existencia de una vía de derivación directa a una unidad de diagnóstico de los pacientes en los que se establece la sospecha se ha asociado al diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad en una tercera parte de los casos. El uso de USEB-PA dentro de la sistemática de diagnóstico y estadificación ha permitido el diagnóstico en una quinta parte de los pacientes, y estadificar más de la mitad de los pacientes con un rendimiento equivalente a la mediastinoscopia en ausencia de necesidad de ingreso y de morbilidades.

ⁱ Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery; Survival of 2991 patients with surgical lung cancer. The denominator effect in survival. *Chest*, 128 (2005), pp. 2274–2281.

ⁱⁱ J. Abal Arca, M.A. Blanco Ramos, R. García de la Infanta, C. Pérez López, L. González Pérez, J. Lamela López *ArchBronconeumol*, 42 (11) (2006), pp. 569–574.

ⁱⁱⁱ H. Bozcuk, c. Martin. Do estreatment delaya effect survival in non-small cell I lung cancer? A retrospective analysis from a single UK centre *Lung Cancer* (2001), pp. 243–252.

^{iv} T. Risberg, S.W. Sorbye, J. Norum, E.A. Wist. Diagnostic delay causes more psychological distress in female than in male cancer patients. *Anticancer Res*, 16 (1996), pp. 995–999.

^v ATLAS DEL CUERPO HUMANO (ARS MEDICA) ROTTAPHARM.

^{vi}<https://www.aecc.es/sobreelcancer/cancerporlocalizacion/cancerdepulmon/Paginas/incidencia.aspx>

^{vii} <http://es.slideshare.net/fullscreen/RubenMejia>

^{viii} <https://www.sites.google.com/site/enriquealvarezllaneza/ecobroncoscopia-e>

^{ix} P E R S P E C T I V A N E U M O L Ó G I C A (Boletín trimestral de la Fundación Neumológica Colombiana vol 14).

^x Ccordovilla r, Pérez izquierdo J, andreo F. Manual SePar de procedimientos SePar 2014. Plan de calidad para la toma y procesado de las muestras endoscópicas. *ecobroncoscopia*.18-36.

^{xi} P. Goldstraw, J. Crowley, K. Chansky, D.J. Giroux, P.A. Groome, R. Rami-Porta, *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forth coming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *J Thorac Oncol*, 2 (2007), pp. 706–714.

^{xii} British Thoracic Society Guide lines on Diagnostic Flexible Bronchoscopy. *Thorax* 2001; 56(Suppl 1): 1–21.

^{xiii} K. Adams, P.L. Shah, L. Edmonds, E. Lim Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial need the aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis.

^{xiv} V. Allgar, R.D. Neal, N. Ali, B. Leese, P. Heywood, G. Proctor, *et al.* Urgent general practitioner referrals for suspected lung, colorectal, prostate and ovarian cancer. *Br J Gen Pract*, 56 (2006), pp. 355–362.

^{xv} M. Bjerager, T. Palshof, R. Dahl, P. Vedsted, F. Olesen. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract*, 56 (2006), pp. 863–868.

^{xvi} British Thoracic Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organizing the care of patients with lung cancer: The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax*, 53 (sppl) (1998), pp. S1–S8.

^{xvii} K. Kashiwabara, S. Koshi, K. Ota, M. Tanaka, M. Toyonaga. Outcome in patients with lung cancer found retrospectively to have had evidence of disease on past lung cancer mass screening roentgenograms. *Lung Cancer*, 35 (2002), pp. 237–241.

^{xviii} K. Kashiwabara, S. Koshi, K. Itonaga, O. Nakahara, M. Tanaka, M. Toyonaga. Outcome in patients with lung cancer found in lung cancer screening roentgenograms, but who did not subsequently consult a doctor.

^{xix} H. Koyi, G. Hillerdal, E. Branden. Patient's and doctors' delays in the diagnosis of chest tumors. *Lung Cancer*, 35 (2002), pp. 53–57.

^{xx} Sharples LD, Jackson C, Wheaton E, Griffith G, Annema JT, Dooms C, Tournoy KG, Deschepper E, Hughes V, Magee L, Buxton M, Rintoul RC. Clinical effectiveness and

costeffectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial.