



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

EVALUACIÓN DE LA BIOPSIA TRANSBRONQUIAL POR ASPIRACIÓN GUIADA POR ULTRASONIDO  
ENDOBRONQUIAL PARA LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DEL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO.

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:  
DRA. TERESA DE JESÚS AGUIRRE PÉREZ

TUTOR PRINCIPAL  
DRA. ALEJANDRA RENATA BAEZ SALDAÑA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DR. JOSE ROGELIO PÉREZ PADILLA  
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS ISMAEL COSÍO VILLEGAS

DRA. TERESA IMELDA FORTOUL VAN DER GOES  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DR. JUAN CALVA MERCADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN

DR. LUIS PABLO CRUZ HEVERT  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

| INDICE                          |        |
|---------------------------------|--------|
|                                 | Página |
| Resumen                         | 4      |
| Introducción                    | 5      |
| Planteamiento del problema      | 7      |
| Justificación                   | 8      |
| Objetivos                       | 8      |
| Metodología                     | 9      |
| Diseño del estudio              | 9      |
| Tamaño de la muestra            | 9      |
| Población de estudio            | 9      |
| Criterios de inclusión          | 10     |
| Criterios de exclusión          | 10     |
| Criterios de eliminación        | 10     |
| Procedimientos                  | 12     |
| Cuestiones éticas               | 14     |
| Análisis y métodos estadísticos | 14     |
| Resultados                      | 15     |
| Discusión                       | 27     |
| Conclusiones                    | 32     |
| Referencias                     | 33     |

# EVALUACIÓN DE LA BIOPSIA TRANSBRONQUIAL POR ASPIRACIÓN GUIADA POR ULTRASONIDO ENDOBRONQUIAL PARA LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DEL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** La estadificación mediastinal invasiva se ha recomendado en pacientes con Mesotelioma Pleural Maligno (MPM) candidatos a tratamiento quirúrgico, debido a la alta frecuencia de metástasis ganglionar y el mal pronóstico asociado. La capacidad de los métodos de estadificación por imagen es baja para predecir la presencia de metástasis a GL. La mediastinoscopia cervical (MC), aunque frecuentemente utilizada, también tiene una sensibilidad menor. El objetivo del presente estudio es evaluar el desempeño de las biopsias por aspiración guiadas por ultrasonido endobronquial (EBUS-TBNA) para la estadificación preoperatoria en pacientes con MPM.

**Métodos:** Se incluyeron de forma prospectiva pacientes con diagnóstico de MPM posibles candidatos a tratamiento quirúrgico. Se realizó estadificación preoperatoria con métodos de imagen (TC contrastada de tórax y abdomen superior, PET-CT) y EBUS. En algunos pacientes ya tratados con quimioterapia se realizó EBUS-TBNA + MC. La estadificación patológica obtenida en la cirugía, se consideró el estándar de referencia.

**Resultados:** Se incluyeron 26 pacientes con MPM subtipo epitelioide. La mediana de edad fue de 61 años (intervalo intercuartilar de 53-65) y el 65 % de los pacientes incluidos fueron del sexo masculino. La distribución por etapas clínicas, de acuerdo con la clasificación TNM 7ª edición fue: I 12%, II 19%, III 54% y 15% IV. El 73% de los pacientes tenía NO evaluado por TC y 37% NO-N1 por PET-CT. Se realizaron 27 procedimientos de EBUS-TBNA: En 18 pacientes al momento del diagnóstico, solo a un paciente al diagnóstico y posterior a recibir quimioterapia (QT), en otro paciente solo posterior a recibir QT y en 6 pacientes se realizó EBUS+MC post-QT. Una mediana de 2 GL fueron puncionados por paciente (intervalo intercuartilar, 1-3). La mediana del eje corto de los GL puncionados fue de 9.5 mm. La prevalencia de enfermedad ganglionar fue de 33%. La sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) del EBUS-TBNA fue de 50 y 80% respectivamente. La estadificación mediastinal con EBUS-TBNA evito 22% de cirugías, al detectar 6 de pacientes con enfermedad N2/N3. No se presentaron complicaciones relacionadas al EBUS-TBNA.

**Conclusiones:** El EBUS-TBNA tuvo una utilidad clínica en el abordaje de estadificación ganglionar en pacientes con MPM al modificar la estadificación ganglionar. Logró identificar 22% de pacientes con metástasis a ganglios linfáticos, evitando cirugías innecesarias. Tuvo una sensibilidad del 50% y un valor predictivo negativo del 80%, en una población con 33% de prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos.

# EVALUACIÓN DE LA BIOPSIA TRANSBRONQUIAL POR ASPIRACIÓN GUIADA POR ULTRASONIDO ENDOBRONQUIAL PARA LA ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR DEL MESOTELIOMA PLEURAL MALIGNO

## 1. INTRODUCCIÓN

El uso del EBUS-TBNA (ultrasonido endobronquial, endobronchial ultrasound – biopsias transbronquiales por aspiración con aguja, transbronchial needle aspiration por sus siglas en inglés) para la estadificación mediastinal de pacientes con CPCNP (Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas) ha demostrado tener una alta sensibilidad, especificidad y seguridad, incluso superior al desempeño mostrado por técnicas quirúrgicas como la MC (Mediastinoscopia Cervical) y métodos de imagen (PET-CT y TC). En el caso de los pacientes con MPM, la estadificación mediastinal precisa es importante para guiar el tratamiento e identificar los pacientes que pudieran tener un mayor beneficio del tratamiento quirúrgico, descartando aquellos con enfermedad ganglionar N2. Existe muy poca información acerca de la utilidad clínica de EBUS-TBNA para la estadificación mediastinal en paciente con Mesotelioma Pleural Maligno (MPM), su desempeño diagnóstico comparado con las técnicas quirúrgicas y los métodos de imagen como la TC y el PET-CT.

El EBUS-TBNA permite la identificación de estructuras paralelas a la vía aérea y realizar en tiempo real biopsias de ganglios linfáticos (GL), lesiones mediastinales o pulmonares.(1)(2)(3) Se ha utilizado en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) para establecer el diagnóstico, la estadificación, para guiar el tratamiento, la re estadificación y para la determinación de estudios moleculares.(4)(5)(6) Algunas revisiones sistemáticas y meta análisis han descrito su el alto desempeño para estadificar CPCNP, con una sensibilidad global entre 0.88 y 0.93.(7) Las guías de manejo de CPCNP recomiendan el EBUS-TBNA como primera opción de estadificación invasiva del mediastino, prefiriéndolo sobre la Mediastinoscopia Cervical (MC), antes considerada el estándar de referencia. (8)(9)

Aun en casos de CPCNP con estadificación mediastinal negativa por métodos de imagen, es decir ausencia de crecimiento ganglionar o de captación metabólica, se recomienda la evaluación invasiva del mediastino por EBUS o MC, en los casos considerados de alto riesgo de enfermedad mediastinal, como en el caso de tumores centrales, mayores de 3 cm.(2)

El EBUS tiene acceso a más estaciones ganglionares comparado con la MC, incluyendo estaciones paratraqueales altas y bajas, subcarinal, hiliares, interlobares y en algunos casos la ventana aortopulmonar. La MC es un procedimiento invasivo que requiere anestesia general, con una morbilidad y mortalidad descrita de 0.5 a 2.5 y 0.2% % respectivamente. (8) En el caso del EBUS-TBNA para estadificación de CPCNP se ha reportado neumotórax (0.07%) y problemas leves como tos, agitación y presencia de sangre en el sitio de punción; su realización no requiere de manera sistemática de anestesia general.(2)(10)(11)

El MPM se considera una enfermedad altamente invasiva y asociada a una pobre supervivencia. Tiene una incidencia anual de 2,000 a 3000 casos en Estados Unidos y su incidencia se encuentra en aumento en países desarrollados. La terapia trimodal o multimodal, que utiliza quimioterapia, cirugía y radioterapia (RT), es la estrategia que mayor supervivencia ha demostrado, llegando en promedio hasta 29 meses, en comparación de 6 a 9 meses en pacientes no tratados.(12)(13)(14) Dentro de los factores pronósticos asociados a mayor supervivencia se han descrito histología epitelioide, extensión local limitada y la ausencia de metástasis a GL.(13) Se ha reportado que la presencia de ganglios linfáticos con metástasis en el mediastino puede ser tan alta como del 57% en pacientes con MPM considerados para tratamiento quirúrgico(13)(14)(12)

Las guías internacionales de manejo de MPM recomiendan que los pacientes con etapa clínica I a III, buen estado funcional, histología epitelioide sean evaluados para terapia multimodal. Dentro de esta evaluación se menciona la estadificación invasiva del mediastino por MC o EBUS. (14) Debido a la escasez de literatura internacional referente a estos métodos en pacientes con MPM las guías europeas sugieren realizar investigación clínica comparando las diferentes técnicas de

estadificación intratorácica (MC, videotoracoscopia) así como determinar el valor diagnóstico y pronóstico de las nuevas técnicas como el PET-CT y el EBUS-TBNA.

La recomendación de utilizar EBUS-TBNA en MPM para estadificar ganglios linfáticos está basada o extrapolada de la experiencia obtenida por la técnica en pacientes con CPCNP. El estudio pionero que reportó el uso de EBUS-TBNA para la estadificación mediastinal en pacientes con MPM, es un estudio retrospectivo que comparó pacientes estadificados con MC y en otra temporalidad, pacientes estadificados con EBUS-TBNA. Se incluyeron un total de 85 pacientes de los cuales se realizó MC a 50 (59%) y EBUS a 38 (45%). Mediante EBUS-TBNA se biopsiaron un promedio de 2.6 estaciones ganglionares por paciente comparadas con 3.1 por MC, con una mayor tendencia de estaciones positivas reportadas por EBUS (0.55 vs 0.22,  $p=0.6$ ) sin existir diferencias en las etapas clínicas de los 2 grupos. Se reportó para el EBUS-TBNA una sensibilidad del 52% para detectar estadio N2, comparado con 28% de la MC, mientras que en el caso de los métodos de imagen se encontró 38% para la Tomografía Computada de Tórax (TC) y 39% para el PET-CT. La mediana del eje corto de los ganglios positivos para células malignas, puncionados por EBUS fue de 8 mm, medición que se encuentra por debajo de la medición considerada positiva por TC para estadificación mediastinal. Es importante resaltar que no se reportó ninguna complicación en el grupo de pacientes en los que se realizó EBUS-TBNA.(15) Otros investigadores han sugerido un algoritmo de estadificación mediastinal en pacientes con MPM, en cuyo primer paso se encuentra el EBUS, demostrando reducir el número de pacientes con ganglios positivos al momento de la cirugía.(16) Recientemente el grupo de Toronto reportó una sensibilidad del 17% del EBUS-TBNA para la detección de N2/N3 en pacientes con MPM, pero una gran utilidad del procedimiento al evitar un 19% de cirugías innecesarias.(17)

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El EBUS-TBNA tiene un lugar importante en la estadificación del CPCNP, ya que tiene una alta sensibilidad y especificidad y se acompaña de una baja tasa de complicaciones comparado con la MC. En el caso de los pacientes con MPM, el tratamiento y el pronóstico varía ante la presencia



de metástasis a GL, por lo que es de suma importancia su correcta identificación antes de decidir ofrecerles tratamiento quirúrgico. Existe poca información clínica acerca de la utilidad del EBUS-TBNA para estadificación mediastinal en pacientes con MPM.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El realizar el presente estudio brindará información sobre la utilidad del EBUS-TBNA en la estadificación mediastinal de pacientes con MPM comparado con la MC y técnicas de imagen, basados en la premisa de su gran utilidad en pacientes con CPCNP. Además, este estudio forma parte de los pasos necesarios para estandarizar la atención de pacientes con MPM atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

### **4. OBJETIVOS**

#### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la utilidad clínica del EBUS-TBNA para la estadificación mediastinal de pacientes con MPM.

#### **4.2 OBJETIVOS PARTICULARES**

En pacientes con MPM probables candidatos a terapia multimodal:

2. Describir las características clínicas de los pacientes considerados para tratamiento quirúrgico
3. Describir las características ultrasonográficas evaluadas por EBUS de los ganglios linfáticos benignos y malignos.
4. Describir la utilidad del EBUS-TBNA en la estadificación y re-estadificación mediastinal para identificar ganglios linfáticos malignos.

5. Describir la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del EBUS-TBNA para identificar N2/N3.

## 6. METODOLOGÍA

### 5.1 Diseño del estudio.

Estudio descriptivo y de prueba diagnóstica.

### 5.2 Tamaño de la muestra

Se consideró incluir a 38 pacientes, considerando una prevalencia de enfermedad ganglionar del 50% en pacientes candidatos a cirugía, para identificar una diferencia del 10% entre los métodos de estadificación mediastinal (EBUS-TBNA y MC) con un poder del 80%, según el programa para cálculo de tamaño de muestra PASS Output.

| <u>Sensibilidad 0 = 0.50</u><br>Especificidad 0=0.95 | Se 1=0.60<br>Sp 1=0.10 | Poder 80%         | Poder 90%         |
|--|------------------------|-------------------|-------------------|
| Prevalencia 50%                                      |                        | N1 (19)<br>N (38) | N1 (23)<br>N (46) |
| Prevalencia 30%                                      |                        | N1 (19)<br>N (63) | N1 (23)<br>N (77) |

### 5.3 Población de estudio

Se incluyeron casos nuevos con diagnóstico histopatológico de MPM del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, realizado por anatomopatólogos con más de 10 años de experiencia en patología torácica. Ver figura 1.

### **5.3.1 Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de MPM
2. Etapa clínica por TNM I, II, III con buen estado funcional (ECOG 0-1), sin considerar la estadificación ganglionar por imagen
3. Pacientes considerados para terapia multimodal

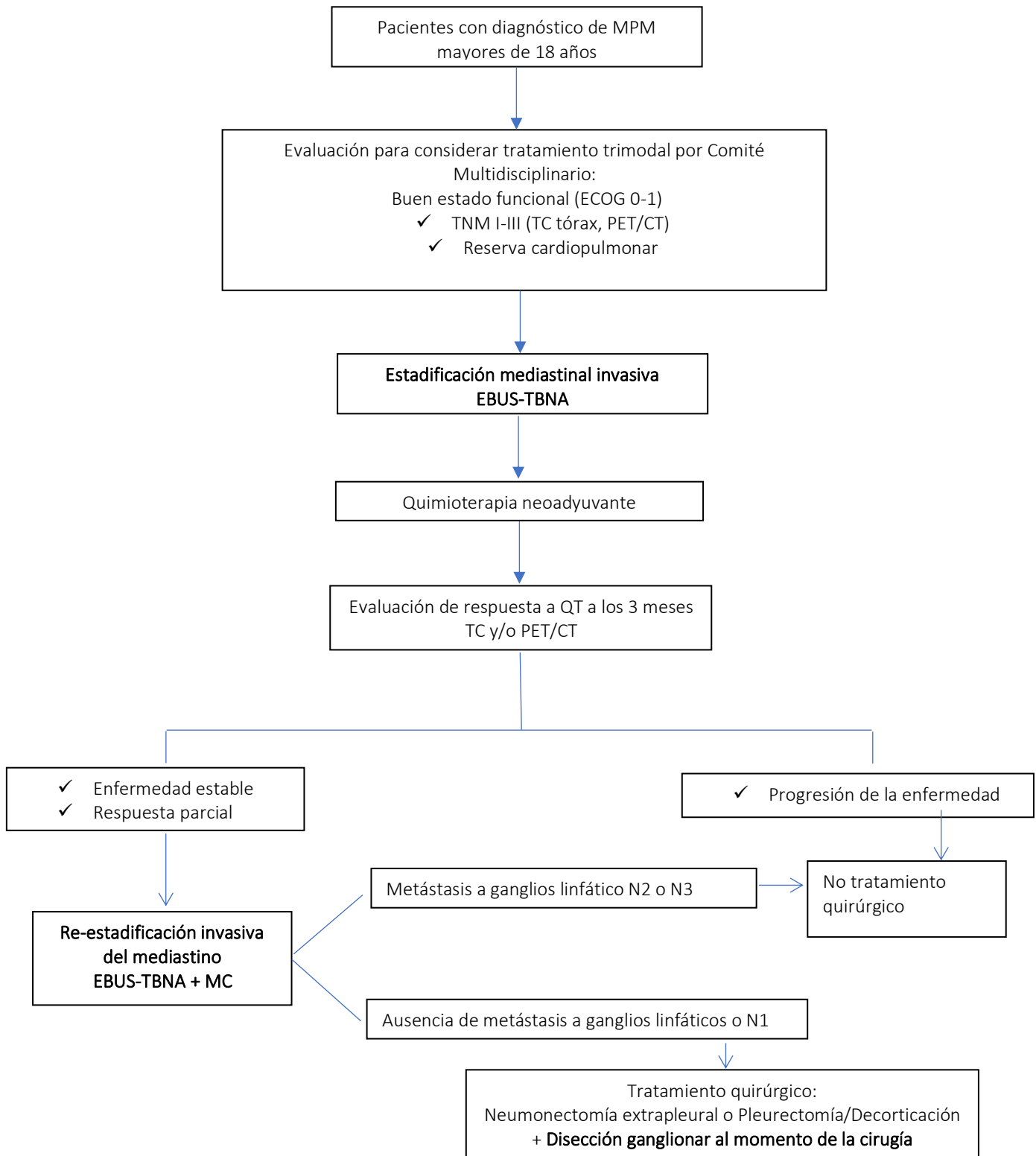
### **5.3.2 Criterios de exclusión**

1. Histología sarcomatoide.

### **5.3.3 Criterios de eliminación**

1. Ninguno

Figura 1. Flujograma de inclusión de pacientes.



## 5.4 Procedimientos.

Los pacientes fueron evaluados por los integrantes de un comité multidisciplinario que incluyó: neumólogos, cirujanos de tórax, oncólogos y rehabilitadores pulmonares. Los estudios solicitados para estadificación clínica, TC y PET-CT, forman parte del protocolo convencional de este grupo de pacientes. Los pacientes que se consideraron en etapa clínica I a III, según la clasificación TNM 7ª Edición, con buen estado funcional (ECOG 0-1) se les realizó estadificación invasiva del mediastino con EBUS-TBNA o EBUS-TBNA y MC, preferentemente antes o después de recibir tratamiento con quimioterapia, respectivamente. Por lo tanto, no se incluyeron pacientes con enfermedad metastásica a distancia o afección torácica contralateral a excepción de los ganglios mediastinales, evaluados por imagen. A los pacientes en que se les realizó EBUS-TBNA y MC, ambos procedimientos fueron realizados en el mismo acto anestésico iniciando por el método endoscópico (EBUS-TBNA). En todos los procedimientos de EBUS-TBNA se solicitó la presencia de un médico patólogo para realizar el análisis transoperatorio (ROSE, rapid on site evaluation por sus siglas en inglés) y cuando se encontraba disponible, el resultado fue ciego para el Cirujano de Tórax.

### 5.4.1 EBUS-TBNA y MC

El EBUS-TBNA fue realizado utilizando un broncoscopio específico con transductor lineal en su punta de 7.5 MHz (Olympus BF UC180F). Se evaluaron las estaciones ganglionares hiliares y mediastinales accesibles por la vía aérea (2R,4R,2L,4L,7,10R,10L). Los ganglios identificados fueron medidos en su eje corto y todos aquellos, cuyas dimensiones fueron mayores a 5 mm fueron muestreados por medio de agujas citológicas de 22-gauge (NA-201Sx-4022, Olympus). Al menos se tomaron 3 pases de cada ganglio mayor de 5mm, que fueron consideradas como adecuadas por el análisis patológico in situ. El orden de toma de los ganglios fue iniciando de forma contralateral a la lesión, es decir N3, N2 y al final, de considerarse necesarios N1. Fue considerada como muestra adecuada aquella que contenía linfocitos y/o células tumorales. Las biopsias obtenidas por EBUS fueron catalogadas como malignas ante la presencia de células tumorales,

negativas ante la presencia de linfocitos sin células tumorales y no diagnósticas en aquellas con poca celularidad linfocitaria u otros tipos celulares no malignas, a discreción del patólogo. Al término del EBUS-TBNA independientemente de su resultado, se procedió con la MC, por un cirujano de tórax, utilizando un videomediastinoscopio (Karl Storz). En todos los casos se intentó tomar biopsias de las estaciones mediastinales accesibles (2R, 4R, 2L, 4L y 7). Todas las biopsias fueron fijadas en formol amortiguado al 10%, incluidas en parafina y analizadas por un patólogo experto en neoplasias torácicas.

Los pacientes con resultado de la estadificación mediastinal por EBUS-TBNA y MC negativa (ausencia de células malignas), considerados candidatos a tratamiento quirúrgico por el comité multidisciplinario fueron sometidos a Pleuroneumonectomía (PNE) o Pleurectomía/Decorticación, con disección ganglionar según su reserva cardiopulmonar. Cuando la estadificación mediastinal con EBUS-TBNA o MC, resulto positiva en N2, N3 el paciente fue excluido de tratamiento quirúrgico.

#### **5.4.2 TC y PET-CT.**

Se consideraron como adenopatías significativas para malignidad aquellas cuyo eje corto fue mayor a 1 cm y con captación metabólica  $> 2.5$  (SUVMAX), según los reportes Institucionales ajenos al protocolo.

#### **5.4.3 Procesamiento de histopatológico de las muestras.**

El material obtenido por EBUS-TBNA se depositó en una laminilla, se extendió y se fijó con alcohol al 95% cuando se conto con patólogo en la sala. Las muestras fijadas fueron teñidas con tinción rápida de Papanicolaou y analizadas en el momento, para garantizar el adecuado contenido celular de linfocitos y/o la presencia de células neoplásicas. Una vez que, en tres muestras adecuadas, se descartó la presencia de células malignas; se procedió a cambiar de estación ganglionar o ganglio linfático. Cuando se reportó presencia de células malignas no se realizaron más punciones. En los casos en los que no se contó con patólogo en sala la muestra se vertió directamente en formol

amortiguado al 10% para su posterior análisis. Las muestras fueron catalogadas como positivas (presencia de células malignas), negativas (tejido linfoide pero no células malignas) o no diagnósticas (pobre celularidad o predominio de células del epitelio respiratorio. Las muestras fueron teñidos con Hematoxilina Eosina y cuando se requirió utilizando tinciones de inmunohistoquímica a consideración del médico patólogo.

## **5.5 Consideraciones éticas**

El estudio fue evaluado y aprobado por el comité de Ética e Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, número de protocolo C-133 y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se guardó confidencialidad de los datos.

## **5.6 Análisis y métodos estadísticos**

Se utilizó estadística descriptiva según la distribución de las variables reportando, ya sea medias con desviación estándar o medianas con intervalos intercuartilares (25-75). Las variables categóricas se reportaron en frecuencia y porcentaje. La comparación de variables continuas se hizo con prueba de Rank sum y en el caso de variables dicotómicas se utilizó la  $\text{Chi}^2$  o la prueba exacta de Fisher. Para el cálculo de sensibilidad, especificidad y valores predictivos solo se incluyó a los pacientes que contaban con disección ganglionar, considerado el estándar de referencia. Las muestras de ganglios linfáticos con presencia de células malignas obtenidas por EBUS o MC fueron consideradas “verdaderos positivos”. En el caso de ganglios linfáticos negativos obtenidos por EBUS-TBNA o MC solo fueron considerados “verdaderos negativos” cuando se confirmaron en la disección ganglionar al momento del tratamiento quirúrgico. Se consideró significancia estadística el valor de  $p \leq 0.05$ . El análisis se realizó con el paquete estadístico STATA 13.

## 5.7 Control de calidad

Todos los pacientes fueron evaluados por el comité multidisciplinario donde fue normada la conducta clínica a seguir. Los estudios de imagen fueron interpretados por médicos radiólogos torácicos del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias y en el caso del PET-CT por personal del Instituto Nacional de Cancerología (Dr. Mario Patiño Zarco). Los procedimientos de estadificación mediastinal, en el caso del EBUS-TBNA fueron realizados por un broncoscopista intervencionista (Dra. Teresa de Jesús Aguirre Pérez) quien realiza al menos 50 EBUS-TBNA por año y en el caso de las mediastinoscopias fueron por un cirujano torácico con más de 20 años de experiencia (Dr. Enrique Guzmán). Las muestras fueron evaluadas por un patólogo experto en patología pulmonar y con experiencia clínica en el manejo de muestras pequeñas (Dra. Erika Peña Mirabal).



## 6. RESULTADOS.

### 6.1 Características generales

Se incluyeron un total de 26 pacientes con diagnóstico de MPM considerados candidatos a tratamiento multimodal, durante el periodo de septiembre del 2014 a agosto del 2016. La mediana de edad fue de 61 años (53-65) y el 65% fueron del sexo masculino. El 52% de los pacientes refirieron exposición al consumo de tabaco (12.5 paquetes-año), 46% al asbesto durante 20 años y 31% exposición a tabaco y asbesto. El 38% de los casos con antecedente de exposición laboral en la industria de la construcción y en fábricas de asbesto, principalmente. El 85% de los pacientes se encontraba en etapa clínica I a III (TNM 7<sup>o</sup> edición). En el 58% de los casos el hemitórax izquierdo fue el afectado. El 65% de los casos la biopsia diagnóstica se realizó por toracoscopia, con evolución de síntomas de más de 50 días en el 83 % de los pacientes. Cuadro 1.

| <b>Cuadro 1. Características generales de los 26 pacientes con diagnóstico de Mesotelioma Pleural Maligno en abordaje de estadificación para tratamiento multimodal.</b> |                                       |
|--|---------------------------------------|
| Variables  |                                       |
| Edad (años)  | 61 (53-65)                            |
| Hombre   | 16 (65)                               |
| Exposición asbesto<br>Años   | 12 (46)<br>20 (20-40)                 |
| Tabaquismo<br>Activo<br>Paquetes año   | 16 (52)<br>5<br>12.5 (4.2-20)         |
| Exposición a tabaco y asbesto  | 8 (30.8)                              |
| Exposición laboral   | 10 (38)                               |
| Histología epitelioide   | 26 (100)                              |
| Etapa clínica<br>I<br>II<br>III<br>IV  | 3 (12)<br>5 (19)<br>14 (54)<br>4 (15) |
| Tratamiento, n (%)<br>Quirúrgico (P/D o PNE)<br>QT<br>Pérdida de seguimiento   | 5 (19)<br>13 (50)<br>8 (31)           |
| Prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos mediastinales,<br>n=39 n 37 + 2 (aortopulmonar+10R)  | 10 (27)<br>12 (31)                    |
| Los resultados se expresan en medianas (Intervalo intercuartilar 25-75), frecuencia (%) según el tipo de variable.   |                                       |

En el caso de la estadificación ganglionar por Tomografía Computada de Tórax contrastada, considerando positivos los ganglios  $\geq 10$  mm en el eje menor el 73% de los pacientes fueron considerados como N0. En el caso del PET/CT con FGD-18 el 47% de los pacientes fueron considerados como N3 previo a recibir tratamiento con quimioterapia. Cuadro 2.

| Cuadro 2. Distribución de la estadificación ganglionar por métodos de imagen al momento del diagnóstico acorde a la clasificación TNM 7ª edición |  |  |
|--|--|--|
| Etapa clínica ganglionar   | TC con ganglios linfáticos > 10 mm<br>n=26 | PET/CT con ganglios linfáticos SUV max > 2.5<br>n=19 |
| 0  | 19 (73)                                    | 4 (21)   |
| 1  | 0  | 3 (16)   |
| 2  | 5 (19)                                     | 3 (16)   |
| 3  | 2 (8)                                      | 9 (47)   |
| Los resultados se expresan en frecuencia y porcentaje (%).   |  |  |

## 6.2 Procedimientos de estadificación mediastinal con EBUS-TBNA, EBUS-TBNA y MC

En total se realizaron 27 EBUS-TBNA en 26 pacientes. Cuadro 3. A 19 pacientes se les realizó EBUS-TBNA al momento del diagnóstico por considerarse posibles candidatos a terapia multimodal, se les inició QT neoadyuvante con reevaluación de respuesta clínica con TC contrastada a los 3 meses. En el caso de 8 pacientes se perdió el seguimiento clínico dentro de la Institución, 8 presentaron progresión clínica de la enfermedad y 3 presentaron al menos respuesta parcial. De estos últimos 3 pacientes, solo a uno se le realizó EBUS-TBNA de reestadificación por presencia de N2 determinado por EBUS-TBNA al momento del diagnóstico, sin MC, pero en los 3 se realizó la disección ganglionar. Los otros 2 pacientes fueron clasificados como N0 por EBUS-TBNA. Figura 2. En 8 pacientes se realizó estadificación mediastinal con EBUS-TBNA después de recibir QT de inducción. Solo a uno de ellos se le realizó también EBUS-TBNA al momento del diagnóstico. A 6 pacientes se les realizó EBUS-TBNA y MC en un mismo acto anestésico y a otro paciente solo se le realizó EBUS-TBNA. Cuadro 3 y figura 3.

| <b>Cuadro 3. Distribución de los métodos de estadificación invasivos realizados y prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos.</b> |          |
|--|----------|
| EBUS-TBNA, n   | 27 (100) |
| Estadificación   | 18 (69)  |
| Re-estadificación  | 1 (4)    |
| Estadificación + Re-estadificación   | 1 (4)    |
| Reestadificación + MC  | 6 (23)   |
| Disección ganglionar   | 5 (19)   |
| Prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos mediastinales, n= 37 + 2 (5+10R)   | 12 (31)  |
| Los resultados se expresan en medianas (Intervalo intercuartilar 25-75), frecuencia (%) según el tipo de variable.                     |          |

En 5 pacientes se realizó disección ganglionar durante el tratamiento quirúrgico (PNE y P/D): uno con EBUS-TBNA al diagnóstico y posterior a recibir quimioterapia (por N2 al diagnóstico, células malignas en la estación subcarinal identificadas por EBUS-TBNA con buena respuesta post QT evaluada por imagen, con N0 por EBUS-TBNA post QT), 2 con EBUS-TBNA solo al momento del diagnóstico (N0) y en 2 más con EBUS-TBNA + MC posterior a recibir quimioterapia (N0). Cuadro 3 y figura 3.

Figura 2. Distribución de los pacientes con MPM considerados candidatos a tratamiento trimodal que se les realizó EBUS-TBNA previo al tratamiento con quimioterapia.

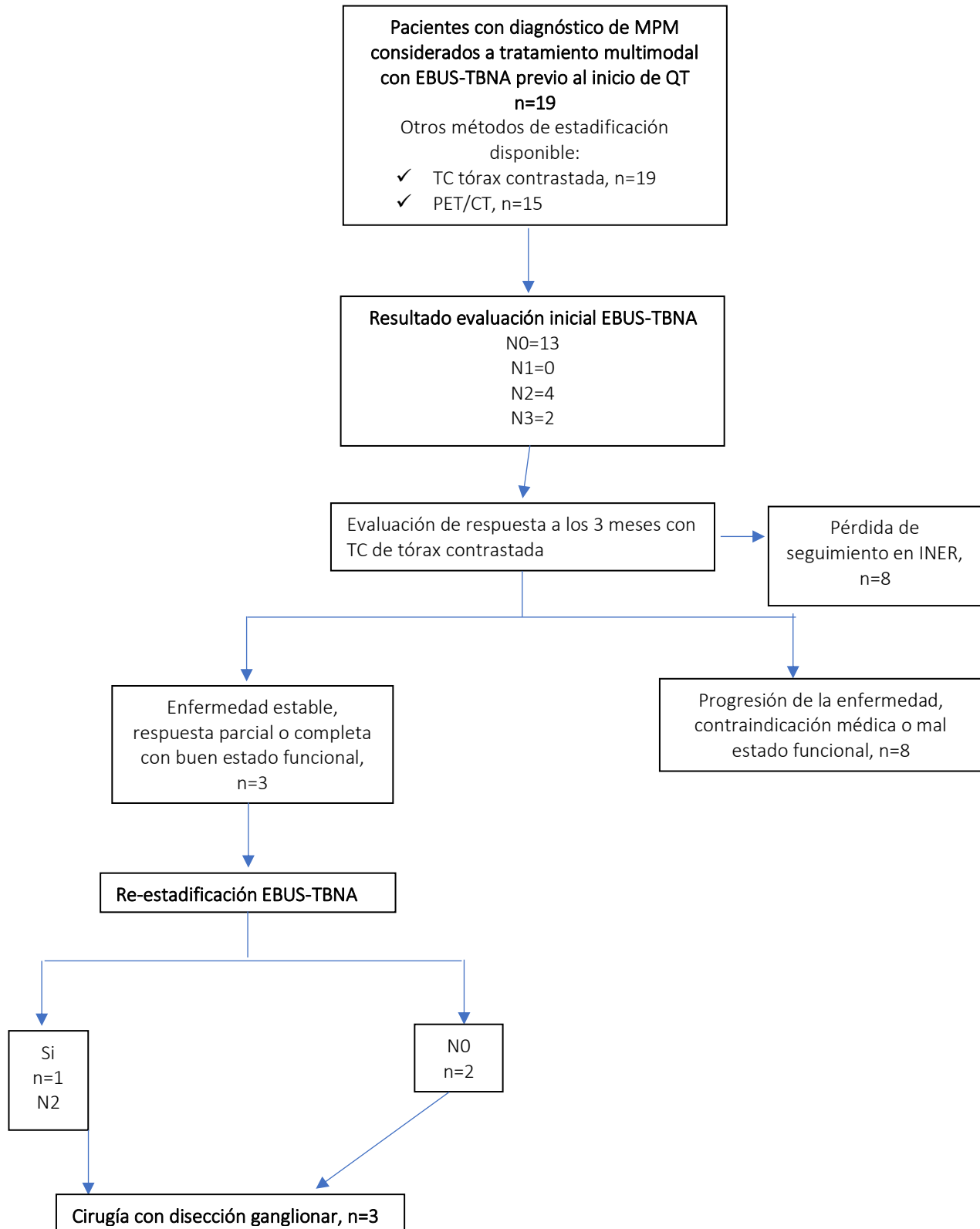
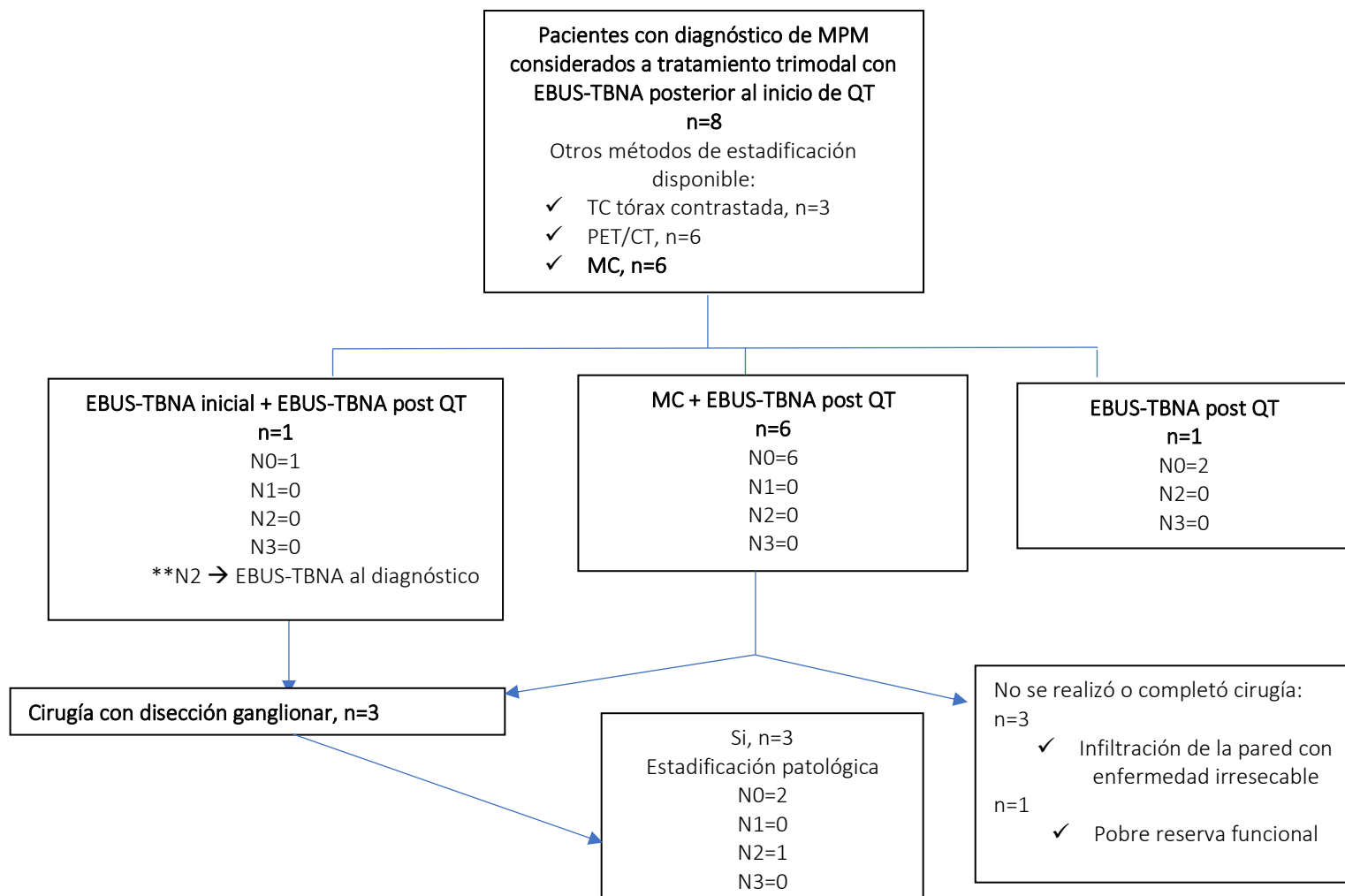


Figura 3. Distribución de los pacientes con MPM considerados candidatos a tratamiento trimodal posterior a tratamiento con quimioterapia.



### 6.3 Características de los ganglios linfáticos biopsiados por EBUS-TBNA.

De los 27 procedimientos de EBUS-TBNA, realizados en 26 pacientes, se biopsiaron un total de 37 GL mediastinales, con una mediana de 3 punciones por ganglio y 2 ganglios puncionados por paciente (1-3). El 95% de las muestras fueron consideradas adecuadas, en el 72% de los ganglios o en el 74% de los procedimientos se contó con ROSE. En el 27 % de los ganglios se encontró la presencia de células malignas y 5% de las muestras fueron reportadas como inadecuadas. El 83% de los GL mediastinales puncionados medían menos de 10 mm por TC de tórax en su eje menor.

No se diagnosticó ningún ganglio con metástasis en los procedimientos realizados, después de recibir quimioterapia neoadyuvante vs 10 ganglios con metástasis en los procedimientos realizados al momento del diagnóstico ( $p=0.009$ ). Cuadro 4.

| <b>Cuadro 4. Diferencias en las características de los ganglios linfáticos mediastinales malignos y benignos biopsiados por EBUS-TBNA.</b>   |                                 |   |   |          |
|--|---------------------------------|---|---|----------|
|  | <b>Total</b><br><br>n= 37 (100) | <b>Ganglios linfáticos con metástasis</b><br><br>n= 10 (27) | <b>Ganglios linfáticos benignos</b><br><br>n= 25 (68) | <b>p</b> |
| <b>Características EBUS</b>  |                                 |   |   |          |
| Número de punciones por ganglio  | 3 (3-3)                         | 3 (1-3)   | 3 (3-3.5)   | 0.011    |
| ROSE   | 27 (72.9)                       | 7 (70)  | 20 (74.07)  | 0.55     |
| Tamaño de ganglio <10 eje corto TC   | 31 (83.78)                      | 8 (25.81)   | 23 (74.19)  | 0.319    |
| Procedimiento pre-quimioterapia  | 25                              | 10 (40)   | 15 (60)   | 0.009    |
| Procedimiento post-quimioterapia   | 12                              | 0   | 12 (100)  | 0.009    |
| Los resultados se expresan en medianas (Intervalo intercuartilar 25-75), frecuencia (%) según el tipo de variable. Las comparaciones se realizaron con prueba de rangos sumados de Wilcoxon y prueba exacta de Fisher. |                                 |   |   |          |

La estación ganglionar más frecuentemente biopsiada fue la estación subcarinal (7) en el 62% de los casos, seguida de la estación paratraqueal derecha inferior (4R) y en el mismo orden, la frecuencia de ganglios con metástasis. En la única estación donde se reportó muestra inadecuada fue en la estación 4R. Cuadro 5

| <b>Cuadro 5. Distribución de los ganglios linfáticos muestreados con EBUS-TBNA y diagnóstico asociado.</b> |                     |   |                                |                               |
|--|---------------------|---|--------------------------------|-------------------------------|
| Estación ganglionar  | Total<br>n=37 (100) | Ganglios con<br>metástasis<br>n=10 (27) | Ganglios benignos<br>n=25 (68) | Muestra inadecuada<br>n=2 (5) |
| 7  | 23 (62)             | 6                                       | 17                             | 0                             |
| 4R   | 9 (24)              | 3                                       | 4                              | 2                             |
| 4L   | 2 (5)               | 0                                       | 2                              | 0                             |
| 2R   | 1 (3)               | 1                                       | 0                              | 0                             |
| 11R  | 1 (3)               | 0                                       | 1                              | 0                             |
| 10L  | 1 (3)               | 0                                       | 1                              | 0                             |

Los resultados se expresan en frecuencia (%). EBUS-TBNA, biopsia transbronquial por aspiración con aguja guiada por ultrasonido endobronquial.

Se evaluaron las características ultrasonográficas de Fujiwara<sup>24</sup> en los ganglios linfáticos puncionados, sin encontrar diferencias estadísticas significativas entre los ganglios malignos y benignos. Los ganglios linfáticos malignos tuvieron una mayor tendencia a ser de mayor tamaño, siendo el más pequeño puncionado con metástasis de 6.6 mm. Se comparó también la captación metabólica de los ganglios medida en el PET/CT sin lograr identificar diferencias entre los ganglios.

Cuadro 6.

| <b>Cuadro 6. Diferencias en las características de los ganglios linfáticos mediastinales malignos y benignos biopsiados por EBUS-TBNA.</b>  |                             |  |  |          |
|---|-----------------------------|--|--|----------|
|   | <b>Total<br/>n=37 (100)</b> | <b>Ganglios linfáticos<br/>con metástasis<br/>n= 10 (27)</b> | <b>Ganglios linfáticos<br/>benignos<br/>n= 25 (68)</b> | <b>p</b> |
| <b>Características ultrasonográficas</b>  |                             |  |  |          |
| Tamaño eje corto mm   | 9.5(7.15– 12.05)            | 10.75 (8-15)   | 9.15 (7-10.2)  | 0.11     |
| Forma redonda (%)   | 12                          | 3 (35)   | 9 (75)   | 0.55     |
| Heterogéneo (%)   | 13                          | 4 (30.77)  | 9 (69.23)  | 0.50     |
| Bordes mal definidos (%)  | 19                          | 4 (21.05)  | 15 (78.95)   | 0.26     |
| Necrosis central (%)  | 1                           | 0  | 1 (100)  | 0.68     |
| Hilio vascular (%)  | 8                           | 1 (12.5)   | 7 (87.5)   | 0.38     |
| <b>Características PET/CT</b>   |                             |  |  |          |
| T SUV max n= 29<br>(24/5)   | 5.46 (3.56-8.2)             | 8.2 (8.2-8.9)  | 4.7 (3.13-7.4)   | 0.22     |
| N SUV max n= 20<br>(15/5)   | 3 (3-4.5)                   | 3 (2-6)  | 3 (3-4)  | 0.81     |
| Delta SUV max   | 2.7 (0.86-4.9)              | 3.1 (3.1-8.2)  | 2.6 (0.86-4.7)   | 0.14     |
| Los resultados se expresan en medianas (Intervalo intercuartilar 25-75), frecuencia (%) según el tipo de variable.<br>Las comparaciones se realizaron con prueba de rangos sumados de Wilcoxon y prueba exacta de Fisher. |                             |  |  |          |

#### 6.4 Utilidad clínica del EBUS-TBNA en la estadificación inicial del mediastino.

Al momento del diagnóstico el EBUS-TBNA identificó a 6 de 19 pacientes (32%) con enfermedad ganglionar N2 o N3, excluyéndolos del tratamiento quirúrgico para el cual habían sido considerados. Todos estos pacientes habían sido subestadificados por los métodos de imagen, en cuanto a la etapa ganglionar. Cuadro 7. No se presentaron complicaciones asociadas al procedimiento.



| Cuadro 7. Cambio en la estadificación ganglionar TNM 7ª edición por métodos de imagen al realizar EBUS-TBNA al momento del diagnóstico. * |    |        |           |
|---|----|--------|-----------|
| Paciente  | TC | PET-CT | EBUS-TBNA |
| 1   | N0 | N0     | N2        |
| 2   | N0 | N1     | N2        |
| 3   | N0 | N1     | N2        |
| 4   | N2 | N0     | N3        |
| 5   | N0 | -      | N3        |
| 6   | N2 | N1     | N3        |

\* Solo se incluyen los pacientes con evidencia de metástasis a ganglios linfáticos.  
- No cuenta con estudio de PET – CT al momento del diagnóstico

### 6.5 Utilidad clínica del EBUS-TBNA y MC en la re-estadificación posterior a QT de inducción.

De los 8 pacientes a los que se les realizó EBUS-TBNA después de recibir QT de inducción, no se identificó ningún ganglio con células malignas. Tampoco la mediastinoscopia cervical identificó ganglios malignos en los 6 pacientes que se realizó después de recibir QT. Solo un paciente contó con 2 procedimientos de EBUS-TBNA: pre y post quimioterapia. El EBUS-TBNA inicial identificó células malignas en la estación subcarinal, por lo que fue catalogado como N2. Dada la buena respuesta clínica y por imagen después de recibir QT, se repitió el EBUS-TBNA con mayor énfasis en la estación subcarinal. El EBUS-TBNA después de QT, no identificó células malignas en dos ganglios subcarinal, lo cual fue respaldado con los resultados de la disección ganglionar. Sin embargo, la disección ganglionar durante la cirugía identificó metástasis en dos ganglios, uno en la ventana aortopulmonar (N2 para el paciente) y otro de localización hilar (10R, N1 para el paciente). Estos ganglios no habían sido identificados como positivos mediante PET/CT ni fueron biopsiados mediante EBUS-TBNA, pero si eran accesibles a él. No se presentaron complicaciones asociadas al procedimiento.

## 6.6 Utilidad diagnóstica de EBUS-TBNA para identificar estadios N2/N3

Para el cálculo de utilidad diagnóstica solo se consideró los pacientes a los que se les realizó disección ganglionar, linfadenectomía, al momento de la cirugía. Cuadro 9 y 10.

| Cuadro 9. Tabla de 2 x 2 para evaluar el desempeño diagnóstico del EBUS-TBNA para identificar N2/N3 comparado con la disección ganglionar al momento de la cirugía. |                      |         |   |
|---|----------------------|---------|---|
|   | Disección ganglionar |         |   |
|   | Metástasis           | Benigno |   |
| Metástasis en EBUS-TBNA   | 1                    | 0       | 1 |
| Benigno en EBUS-TBNA  | 1                    | 4       | 5 |
|   | 2                    | 4       | 6 |

Se programaron 7 pacientes para tratamiento quirúrgico, sin embargo, no se pudo completar la cirugía por infiltración irresecable de la pared en 2 pacientes, por lo cual solo contamos con 5 pacientes con disección ganglionar disponible. A 3 pacientes se les realizó Pleuroneumonectomía y a 2 se les realizó Pleurectomía/Decorticación con disección ganglionar. Como ya se describió previamente solo en un paciente se encontró células malignas en los ganglios obtenidos de la disección quirúrgica y fue catalogado como enfermedad N2p (ganglio subcarinal). Este fue el único paciente al que se le realizó EBUS-TBNA al diagnóstico (N2c) y EBUS-TBNA + MC (N0c) posterior a QT con buena respuesta radiológica (N0c por PET/CT). La MC no identificó ningún ganglio con células malignas, ni identificó algún resultado diferente al EBUS-TBNA. No se reporta su desempeño diagnóstico puesto que solo se realizó disección ganglionar en dos pacientes. En el cuadro 8, 9 y 10 se reporta el rendimiento diagnóstico tomando como estándar de referencia la disección ganglionar, en nuestra población con prevalencia de 33% de ganglios linfáticos malignos.

| <b>Cuadro 8. Utilidad diagnóstica de EBUS-TBNA y métodos de imagen para identificar N2/N3 al diagnóstico y en todos los pacientes.</b> |           |      |        |
|--|-----------|------|--------|
| <b>Todos los pacientes</b>   |           |      |        |
| N2/N3  | EBUS-TBNA | TC   | PET/CT |
| Sensibilidad   | 0.5       | 0.5  | 0      |
| Especificidad  | 1         | 0.75 | 0.75   |
| Valor Predictivo Positivo  | 1         | 0.5  | 0      |
| Valor Predictivo Negativo  | 0.80      | 0.75 | 0.60   |
| Prevalencia  | 33.3      |      |        |

El desempeño diagnóstico del EBUS-TBNA al momento del diagnóstico, previo a recibir quimioterapia tuvo una sensibilidad del 100% puesto que identificó el único paciente que llegó a la disección ganglionar de forma adecuada como enfermedad N2. Cuadro 10.

| <b>Cuadro 10. Tabla de 2 x 2 para evaluar el desempeño diagnóstico del EBUS-TBNA para identificar N2/N3 comparado con la disección ganglionar al momento de la cirugía, previo al inicio de quimioterapia</b> |            |         |   |
|---|------------|---------|---|
| Disección ganglionar  |            |         |   |
|   | Metástasis | Benigno |   |
| Metástasis en EBUS-TBNA   | 1          | 0       | 1 |
| Benigno en EBUS-TBNA  | 0          | 2       | 2 |
|   | 1          | 2       | 3 |

## 7. DISCUSIÓN

El presente estudio describe la utilidad clínica del EBUS-TBNA en la de estadificación mediastinal de 27 pacientes con MPM considerados posibles candidatos a tratamiento quirúrgico. El 73% de los pacientes tenían ausencia de enfermedad ganglionar por tomografía contrastada de tórax (ganglios >10 mm en su eje corto) y 37% de los pacientes tenían al menos enfermedad N0/N1 por captación metabólica medida por PET/CT. El EBUS-TBNA en nuestro estudio identificó 6 pacientes (22%) como enfermedad N2/N3 (32% de los pacientes previo a recibir QT) que habían sido subestadificados por los métodos de imagen, evitando el riesgo del tratamiento quirúrgico que no iba a aumentar su supervivencia (13). Esta utilidad de evitar tratamiento quirúrgico innecesario también ha sido descrita en otros grupos. En el estudio de David C Rice (15) el EBUS-TBNA identificó 13 de 38 pacientes (34%) con metástasis ganglionares en pacientes posibles candidatos a cirugía radical. Ziellinski y colaboradores describieron un algoritmo en 18 pacientes para seleccionar pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico y el EBUS-TBNA identificó 3 pacientes con metástasis ganglionares (17%).(16)<sup>22</sup> De igual manera Czarnecka et al (17) reportaron que la estadificación con EBUS-TBNA logró prevenir cirugías innecesarias en el 18% (9/48 pacientes) de sus pacientes con MPM. Los pacientes que reciben tratamiento quirúrgico con enfermedad ganglionar no identificada previa a la cirugía tienen un pobre pronóstico, sin tener beneficio en el aumento de la supervivencia (13).

Dentro de nuestro estudio el 83% de los ganglios puncionados medía < 10 mm por TC y 10 fueron identificados como malignos por EBUS-TBNA (27%); el ganglio más pequeño medido por EBUS con células malignas midió 6.6 mm en su eje corto. Estas mediciones se encuentran por debajo de los límites reportados como positivos o sospechosos de presentar enfermedad metastásica en ganglios linfáticos. No se encontró diferencia al comparar el nivel de captación metabólica de los ganglios benignos y malignos. La baja sensibilidad de los métodos de imagen y mediastinoscopia para estadificación mediastinal ya ha sido descrita por varios investigadores (18), tanto para subestadificar como sobreestadificar la enfermedad, lo que ha motivado el favorecer la estadificación invasiva del mediastino por otros métodos.

En el caso de pacientes con CPCNP se ha reportado el beneficio de la estadificación mediastinal invasiva por EBUS-TBNA, aun cuando no existe evidencia de enfermedad ganglionar por métodos de imagen, en casos específicos como enfermedad central o tumores mayores de 3 cm por el alto riesgo de presentar enfermedad N2 oculta.(1) En nuestro estudio el SUVmax medido en la pleura, fue mucho mayor en los pacientes en que se evidenció la presencia de metástasis ganglionares, sin embargo, no se alcanzo una diferencia estadísticamente significativa 8.2 (8.2-8.9) vs 4.7 (3.13-7.4);  $p=0.22$ . Tampoco nos fue posible identificar diferencias entre las características ultrasonográficas de los ganglios benignos y malignos, por lo que, como en el caso de CPCNP, no es posible diferir la punción de los ganglios considerando las características ultrasonográficas.(19)

Encontramos algunas diferencias en la utilidad del EBUS-TBNA cuando se realizó antes o después de haber recibido QT. Solo en un paciente se repitió la estadificación mediastinal por EBUS-TBNA al diagnóstico y posterior a recibir QT, debido a que en el procedimiento inicial se encontraron células malignas en la estación subcarinal (N2) y posterior al tratamiento, el paciente presentó buena respuesta, sin evidencia de enfermedad ganglionar por PE/CT. En ninguno de los pacientes que ya había recibido QT neoadyuvante se evidenció presencia de células malignas (2 EBUS-TBNA y 6 EBUS-TBNA + MC) comparado con 10 pacientes con ganglios positivos antes de recibir QT (0 vs 10 malignos identificados pre-QT ( $p=0.009$ )). En el caso de CPCNP se ha descrito una menor sensibilidad del procedimiento EBUS-TBNA posterior al uso de QT, disminuyendo del 90% hasta el 76%. (20) Esta menor sensibilidad no ha sido descrita en pacientes con MPM, sin embargo, podría considerarse y favorecer realizar siempre el procedimiento antes de recibir QT, como una estrategia para aumentar su utilidad. En nuestro estudio los resultados obtenidos por la MC no fueron diferentes a los obtenidos por EBUS-TBNA, mientras que en otros estudios su rendimiento ha sido bajo, por lo cual ha caído en desuso en este grupo de pacientes. (15)

En nuestro estudio el 73% de los procedimientos se contó con ROSE, no identificamos una diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de ganglios identificados negativos y positivos, contando con la presencia de ROSE 7 (70%) y 20 (74%);  $p= 0.55$ ). No se ha demostrado que el uso de EBUS-TBNA + ROSE en pacientes con CPCNP aumente el desempeño diagnóstico

para estadificación mediastinal, se ha reportado una sensibilidad del 88 vs 89% contando o no con ROSE, sin embargo, su uso sí demostró disminuir el número de punciones necesarias 2.2 vs 3.1 p <0.001 y ser útil para juzgar la cantidad de células malignas disponibles para el estudio de biomarcadores de respuesta al tratamiento oncológico (21) (7).

El cálculo del rendimiento diagnóstico en nuestro estudio solo nos fue posible en los 5 pacientes con disección ganglionar obtenida al momento del tratamiento quirúrgico. La sensibilidad del EBUS-TBNA en nuestro estudio, para identificar enfermedad N2/N3, fue del 50%, con un valor predictivo negativo del 80%, con una prevalencia de enfermedad ganglionar de 33%, con valores predictivos mayores que los métodos de imagen. Cuando solo se consideraron los procedimientos realizados antes de recibir QT, el EBUS-TBNA fue capaz de identificar, de manera correcta, como enfermedad N2 al único paciente que presentó células malignas en la disección ganglionar.

La sensibilidad del EBUS-TBNA para enfermedad ganglionar en MPM descrita ha sido variable. Rice et al., describieron una sensibilidad de 59% del EBUS-TBNA superior a la MC del 28%, evaluadas en distintos pacientes. (15) Por su parte Czarnecka et al., describieron una sensibilidad del 17% con una especificidad del 100%, evaluada en la disección ganglionar de 17 pacientes.(17) En nuestro grupo de pacientes se identificó en la disección ganglionar, un paciente (al único que se le realizó dos procedimientos de EBUS-TBNA) con células malignas en la ventana aortopulmonar (N2) y en un ganglio hiliar 10 (N1). Ambas estaciones son consideradas accesibles a EBUS-TBNA, aunque en el caso de la estación 5 no es de acceso rutinario, por su localización que requiere realizar una biopsia a través de la arteria pulmonar, y el ganglio hiliar positivo (N1) que no es una contraindicación para la cirugía pues habitualmente se retiran en el bloque quirúrgico. Solo existe un pequeño número de casos reportados de punción de la estación de la ventana aortopulmonar por EBUS-TBNA. (22). En nuestro caso ninguna de estas estaciones fue puncionada en este paciente, tampoco fueron identificadas por los métodos de imagen y ni eran accesible por MC. Muy importante resaltar que no se presentaron complicaciones en ninguno de los pacientes a los que se les realizó estadificación invasiva del mediastino.

La mayor limitante de nuestro estudio es el número pequeño de pacientes que requirieron y en quien se obtuvo disección ganglionar como estándar de referencia.

| Cuadro 9. Desempeño de diferentes métodos de estadificación mediastinal en pacientes con MPM. |                                 |   |   |                                 |                                       |
|---|---------------------------------|---|---|---------------------------------|---------------------------------------|
| Referencia  | Técnica                         | Número de pacientes /<br>tratamiento quirúrgico | Desempeño<br>diagnóstico                        | Porcentaje<br>cirugías evitadas | Pacientes con disección<br>ganglionar |
| Rice et al., 2009 <sup>21</sup>   | EBUS-<br>TBNA                   | 38  | Sn: 0.52<br>Sp: 1.00<br>NPV: 0.50<br>PPV: 1.00  | 34%                             | 22                                    |
|   | CM                              | 50  | Sn: 0.28<br>Sp: 1.00<br>NPV: 0.49<br>PPV: 1.00  |                                 | 40                                    |
|   | CT                              | 74  | Sn: 0.38<br>Sp: 0.83<br>NPV: 0.46<br>PPV: 0.77  |                                 |                                       |
|   | PET                             | 67  | Sn: 0.39<br>Sp: 0.73<br>NPV: 0.43<br>PPV: 0.77  |                                 |                                       |
| Kasia Czarnecka-<br>Kujawa et al., Thorac<br>Dis 2019;11(2):602-<br>612 <sup>25</sup>         | EBUS-<br>TBNA                   | 48  | Sn: 0.167<br>Sp: 1.00<br>NPV: 0.69<br>PPV: 1.00 | 18.8%                           | 17                                    |
| Aguirre et al.  | EBUS-<br>TBNA                   | 27  | Sn: 0.5<br>Sp: 1.00<br>NPV: 0.80<br>PPV: 1.00   | 22%                             | 6                                     |
|   | EBUS-<br>TBNA al<br>diagnóstico | 19  | Sn: 100%<br>Sp: 100%<br>NPV: 100%<br>PPV: 100%  |                                 | 3                                     |
|   | TC                              | 27  | Sn: 0.5<br>Sp: 0.75<br>NPV: 0.75                |                                 | 6                                     |



|  |        |    |                                      |  |   |
|--|--------|----|--------------------------------------|--|---|
|  |        |    | PPV: 0.5                             |  |   |
|  | PET/CT | 27 | Sn:0<br>Sp:0.75<br>NPV:0.60<br>VPP:0 |  | 6 |

## 8. CONCLUSIONES

El EBUS-TBNA tuvo una utilidad clínica en el abordaje de estadificación ganglionar en pacientes con MPM al modificar la estadificación ganglionar. Logró identificar 22% de pacientes con metástasis a ganglios linfáticos, lo que evitó cirugías innecesarias. Tuvo una sensibilidad del 50% y un valor predictivo negativo del 80%, en una población con 33% de prevalencia de metástasis a ganglios linfáticos.

## 9. REFERENCIAS

1. Fielding D, Kurimoto N. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Clin Chest Med*. 2018;39(1):111–23.
2. Doms C, Muylle I, Yserbyt J, Ninane V. Endobronchial ultrasound in the management of nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2013;22(128):169–77.
3. Nakajima T, Yasufuku K. The techniques of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Innov Technol Tech Cardiothorac Vasc Surg*. 2011;6(1):57–64.
4. Oki M, Yatabe Y, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Ichihara S, et al. Feasibility and accuracy of molecular testing in specimens obtained with small biopsy forceps: Comparison with the results of surgical specimens. *Respiration*. 2015; 89:235-242
5. Righi L, Franzi F, Montarolo F, Gatti G, Bongiovanni M, Sessa F, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)-from morphology to molecular testing. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 5):S395–404.
6. 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(3):384–91.
7. Wahidi MM, Fccp MBA, Fccp FH, Fccp KY, Wesley R, Fccp S, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Chest* [Internet]. 2016;149(3):816–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1216>
8. Figueiredo VR, Cardoso PFG, Jacomelli M, Santos LM, Minata M, Terra RM. EBUS-TBNA versus surgical mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging in potentially operable non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Bras Pneumol*. 2020;46(6):1–11.
9. Ernst A, Anantham D, Eberhardt R, Krasnik M, Herth FJF. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2008;3(6):577–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181753b5e>
10. 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* [Internet]. 2016;149(3):816–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.15-1216>
11. Biswas A, Leon ME, Drew P, Fernandez-Bussy S, Furtado LV, Jantz MA, et al. Clinical performance of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for assessing programmed death ligand-1 expression in nonsmall cell lung cancer. *Diagn Cytopathol*. 2018;46: 1-6
  12. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(5):543–9.
  13. Berzenji L, Van Schil P. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2018;7(0):1–8.
  14. David S. Ettinger, Douglas E. Wood, Charu Aggarwal et al. Malignant pleural mesothelioma. *Natl Compr Cancer Netw*. 2020
  15. Rice DC, Steliga MA, Stewart J, Eapen G, Jimenez CA, Lee JH, et al. Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration for Staging of Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2009;88(3):862–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.05.022>
  16. Zieliński M, Hauer J, Hauer L, Pankowski J, Nabialek T, Szlubowski A. Staging algorithm for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(2):185–9.
  17. Czarnecka-Kujawa K, De Perrot M, Keshavjee S, Yasufuku K. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration mediastinal lymph node staging in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2019;11(2):602–12.
  18. Sørensen JB, Ravn J, Loft A, Brenøe J, Berthelsen AK. Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2008;34(5):1090–6.
  19. 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* [Internet]. 2010;138(3):641–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2006>

20. Herth FJF, Annema JT, Eberhardt R, Yasufuku K, Ernst A, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(20):3346–50.
21. Oki M, Saka H, Kitagawa C, Kogure Y, Murata N, Adachi T, et al. Rapid on-site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for diagnosing lung cancer: A randomized study. *Respiration*. 2013;85(6):486–92.
22. Mehta RM. Defining expanded areas in EBUS sampling - EBUS guided trans- and intrapulmonary artery needle aspiration, with review of transvascular EBUS. 2018; doi: 10.1111/crj.12764

