

# Actualización en el diagnóstico y estadificación mediante ecobroncoscopia del cáncer de pulmón

Documento de opinión de expertos



AVANZANDO EN EL **DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE**  
CON CÁNCER DE PULMÓN

# ÍNDICE

## TEMA 1

### Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia **6**

1. Diagnóstico del cáncer de pulmón. Aspectos generales.
2. Técnicas para la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón.
3. La ecobroncoscopia en el algoritmo de estadificación en el cáncer de pulmón.
4. Influencia de la ecobroncoscopia en las estrategias de diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón.
5. Coste-efectividad de la ecobroncoscopia en el diagnóstico y estadificación del cáncer de pulmón.

## TEMA 2

### Ecobroncoscopia lineal o ultrasonografía endobronquial lineal. Técnica de realización **24**

1. Introducción.
2. Ecobroncoscopio y agujas de punción.
3. Planificación de la exploración.
4. Preparación del paciente.
5. Opciones de la exploración.
6. Procedimiento.

## TEMA 3

### Procesamiento, optimización y estudio de la muestra **42**

1. Introducción.
2. Tipos de procedimientos de obtención de muestras en neoplasias pulmonares.
3. Muestra de lesión pulmonar obtenida por EBUS.
4. Evaluación microscópica in situ (ROSE) de la muestra de EBUS y toma de decisiones.

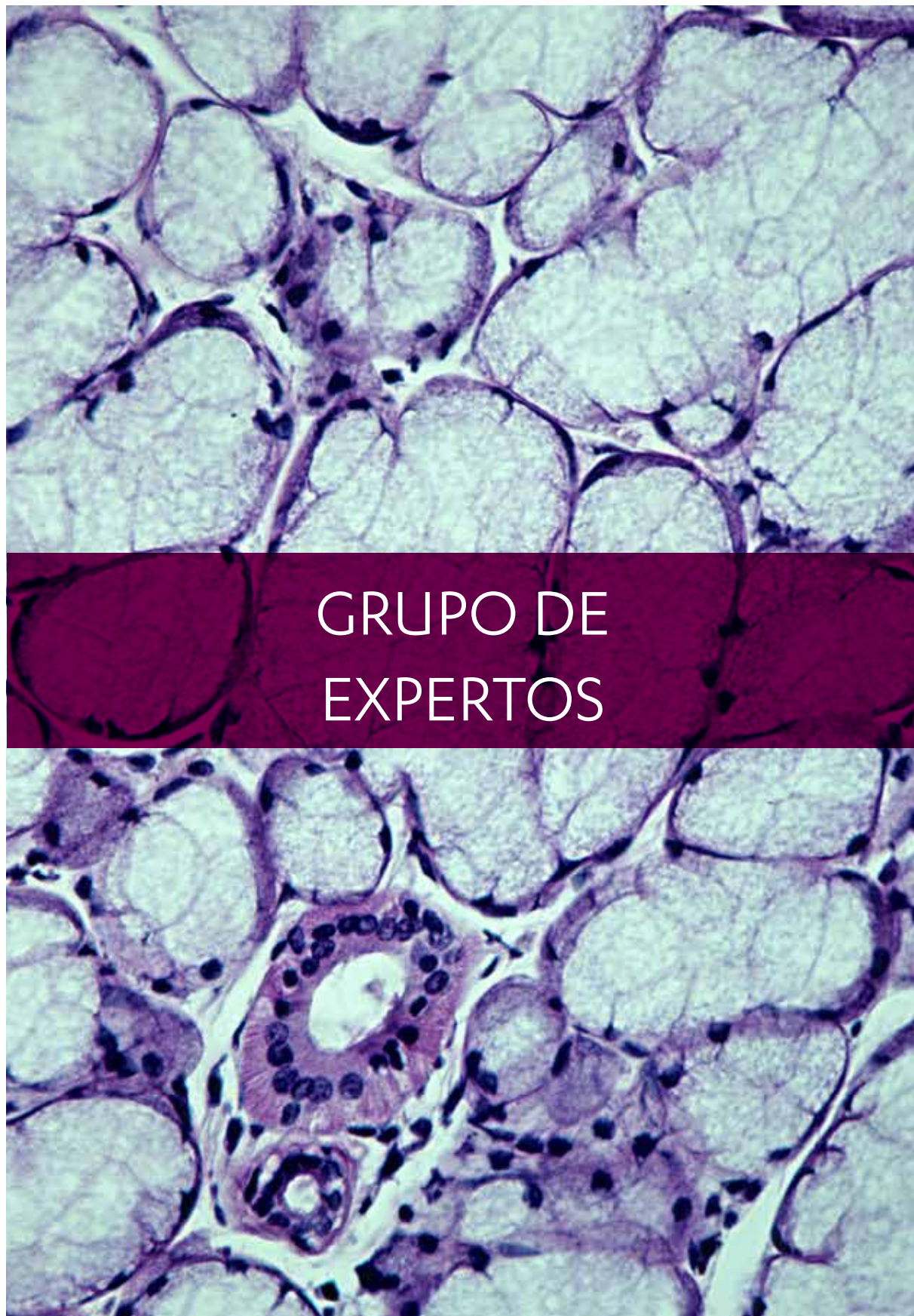
## TEMA 4

### Biomarcadores en cáncer de pulmón de célula no pequeña **74**

1. Biomarcadores de terapias dirigidas.
2. Expresión inmunohistoquímica de PD-L1 como biomarcador predictivo de respuesta a Inmunoterapia.







## GRUPO DE EXPERTOS



**Dr. Lara Pijuan**

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital  
Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de  
Llobregat, Barcelona.



**Dr. Rosa Cordovilla Pérez**

Unidad de Neumología Intervencionista  
Jefe de Sección. Servicio de Neumología  
Complejo Asistencial Universitario de  
Salamanca.



**Dr. Javier Cosano**

Unidad de Bronoscopias.  
Servicio de Neumología.  
Hospital Universitario Reina Sofía  
de Córdoba.



**Dr. Alberto Fernández-Villar**

Jefe de Servicio de Neumología. Hospital  
Álvaro Cunqueiro. Área Sanitaria de Vigo.  
Profesor Asociado de Medicina (USC) e  
Ingeniería Biomédica (UVigo).



**Héctor Enrique Torres Rivas**

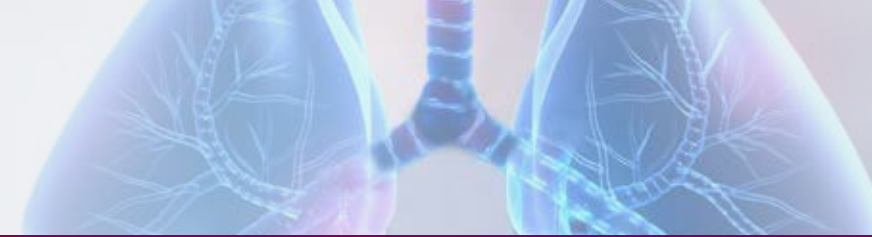
Servicio de Anatomía Patológica. Hospital  
Universitario Central de Asturias.  
Profesor asociado. Universidad de Oviedo.  
Departamento de Cirugía - Anatomía  
Patológica.



**Dr. Javier Garde**

Servicio de Oncología Médica. Hospital  
Arnau de Vilanova de Valencia.

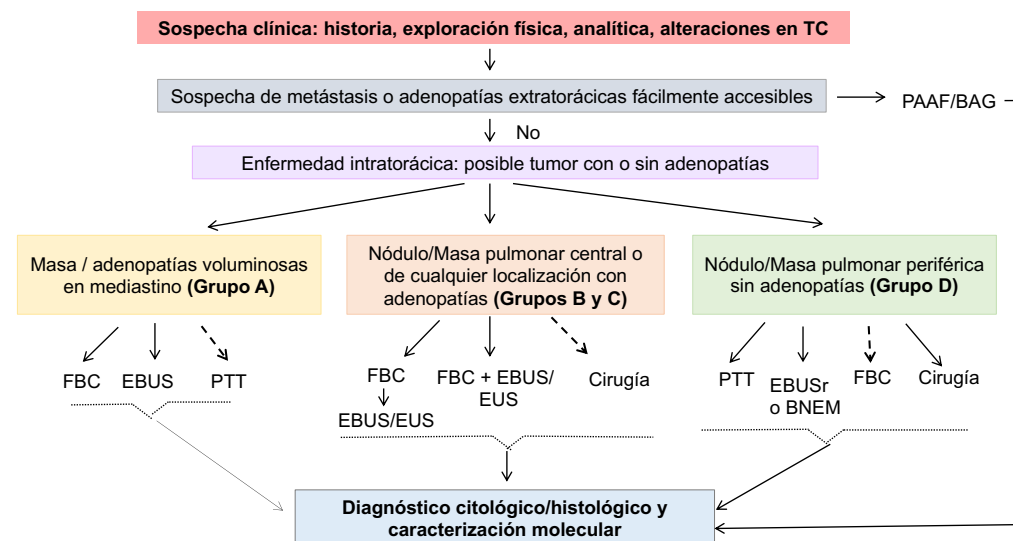




## 1. DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE PULMÓN. ASPECTOS GENERALES

La evaluación de un paciente con una sospecha clínico-radiológica de cáncer de pulmón (CP), su confirmación diagnóstica y la estadificación locoregional y a distancia de este, son procesos que prácticamente se realizan de forma superpuesta, por lo que no es fácil diferenciar en la práctica clínica estas fases.

El objetivo de la evaluación inicial es adquirir la suficiente información para alcanzar un diagnóstico definitivo y planificar el mejor tratamiento de la forma lo más coste-efectiva posible, balanceando eficiencia y seguridad con las preferencias del paciente. Además de estas consideraciones, todo este proceso debe ser realizado de forma coordinada y en un tiempo razonable, con la menor variabilidad posible, para lo cual son recomendables tanto el papel del neumólogo en el seno de las unidades de diagnóstico rápido, como la valoración del caso en un comité multidisciplinar (1). Un posible algoritmo que resume los posibles pasos a seguir en esta fase se representa en la **Figura 1** (2).



**Figura 1. Algoritmo de diagnóstico del cáncer de pulmón (2)**

Si después de la evaluación inicial y la tomografía computarizada de tórax con contraste intravenoso (TC) se mantiene la sospecha de CP, se solicitarán las

exploraciones para la obtención de muestras para su diagnóstico histológico y estadificación. Estas exploraciones serán las que proporcionen la mayor información, con el menor riesgo para el paciente (1,3-5).

Las muestras de tejido se tomarán de una forma adecuada para que permitan proporcionar un diagnóstico anatomopatológico completo. Este diagnóstico, en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP), debe incluir la tipificación y subtipificación del tumor y la determinación de las alteraciones moleculares, si está indicado, y que en CP avanzados serían al menos las mutaciones de *EGFR* y *BRAF*, los reordenamientos de *ALK* y *ROS1*, y la expresión de PD-L1 (6).

Las técnicas que van a permitir la obtención de muestras citológicas o histológicas son múltiples y su elección dependerá del estado físico del paciente, la localización y la extensión del tumor (4,5).

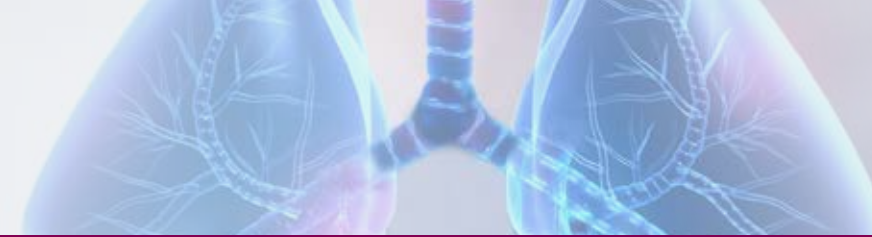
En personas con sospecha de CP en las que hay una única imagen extratorácica sugestiva de metástasis, se recomienda obtener confirmación citológica o histológica de la misma siempre que sea factible la punción-aspiración con aguja fina (PAAF) o con aguja gruesa (BAG) (tipo tru-cut o la biopsia convencional) (3-5).

En pacientes con sospecha de CP que tengan lesiones altamente sospechosas de metástasis en localizaciones múltiples, cuya biopsia sea técnicamente dificultosa (ej. múltiples lesiones cerebrales u óseas), se recomienda que el diagnóstico de la lesión pulmonar primaria se obtenga por el método menos invasivo (3-5). La citología del esputo para el estudio de pacientes con tumores centrales que no sean capaces de tolerar o no están dispuestos/as a someterse a broncoscopia u otras pruebas invasivas puede ser una opción aunque la rentabilidad es muy baja (3-5).

En pacientes con lesiones periféricas, sin adenopatías mediastínicas en la TC, se recomienda realizar o bien una PAAF-BAG transtorácica guiada por TC o ultrasonido, o bien una fibrobroncoscopia con biopsia guiada por fluoroscopia, ultrasonografía endobronquial radial o navegación electromagnética, sobre todo si la TC muestra un bronquio que alcanza la lesión (signo del bronquio) (3).

Si existe derrame pleural se recomienda realizar una toracocentesis. Si la citología del líquido pleural es negativa, se puede realizar biopsia pleural (guiada por imagen si la TC muestra engrosamiento o nódulos/masas) o bien una toracoscopia. Dado que una segunda toracocentesis aumenta el rendimiento diagnóstico de la citología de líquido pleural, se puede considerar su realización antes de proceder a la biopsia pleural (3,5).

# TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.



En pacientes con lesiones centrales o periféricas y adenopatías mediastínicas de tamaño patológico ( $\geq 10$  mm en su eje menor) puede realizarse una punción-aspiración transbronquial ciega o preferiblemente guiada por ultrasonografía endobronquial (EBUS-TBNA por sus siglas en inglés) o bien por vía esofágica (EUS-TBNA por sus siglas en inglés). Esta técnica permitiría, en un solo procedimiento, el diagnóstico de confirmación y la estadificación mediastínica, además de la caracterización molecular (1,3,5,6). Se recomienda también la realización de una biopsia bronquial ante la existencia de lesiones visibles (4).

## 2. SECUENCIA Y TÉCNICAS PARA LA ESTADIFICACIÓN MEDIASTÍNICA DEL CÁNCER DE PULMÓN

La estadificación mediastínica es un paso clave en la atención a los pacientes con CPCNP y ha sido uno de los campos en esta patología que más ha evolucionado en los últimos años. Dadas las posibilidades terapéuticas que se han abierto, su abordaje debe ser cada vez más multidisciplinar, con una visión más multimodal y personalizada (6,7).

La evaluación de la posible afectación mediastínica en los pacientes con CPCNP debe hacerse con el mayor nivel de certeza posible para cada caso en particular. Para ello tenemos a disposición las técnicas de imagen (TC, combinada o no con la tomografía de emisión de positrones [TC –PET]) y citohistológicas, entre las que se incluyen las técnicas ecoendoscópicas (EBUS y EUS) y las diferentes técnicas de estadificación quirúrgica del mediastino (1,3,5).

Para el abordaje inicial debe utilizarse la TC o la TC-PET. La clasificación con estas técnicas se basará en la posible afectación única o múltiple, etiquetándose de posible afectación N1, N2 o N3 en función de las estaciones ganglionares que se definan como anormales en el estudio y la localización del tumor primario (T). La línea que define la posible afectación mediastínica ipsilateral o contralateral se encuentra a nivel del margen paratraqueal izquierdo.

Mediante la TC se debe considerar potencialmente afectado cualquier ganglio hilar o mediastínico que supere los 10 mm de diámetro en su eje más corto. Sin embargo, por sí solo, el tamaño no suele ser suficiente porque su sensibilidad en los análisis agrupados no llega al 60% (5,7,8). Por otra parte, hasta un 20% de los ganglios mediastínicos o hiliares menores de este tamaño pueden ser también metastásicos (5,7,8). Existen algunos signos como la necrosis o la interrupción de

la cápsula que pueden ayudar a mejorar la precisión de la TC y/o dirigir los estudios confirmatorios, si bien por sí solos no pueden servir para la toma de decisiones clínicas más que en casos de afectación muy extensa (7). A pesar de ello, la TC con contraste intravenoso es la prueba de imagen inicial y clave para el estudio mediastínico.

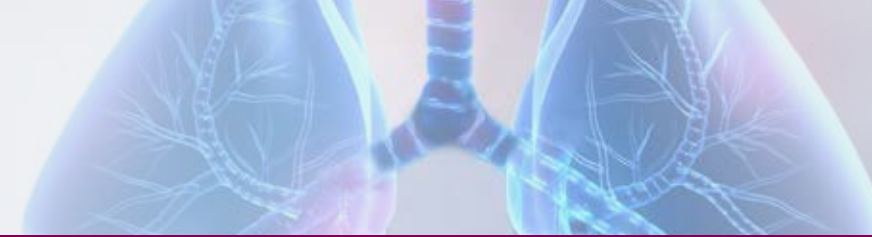
Su combinación con la PET aporta el valor añadido al estudio estructural de la actividad metabólica (5,7,8), describiéndose en diferentes metaanálisis sensibilidades sobre el 80% y una especificidad ligeramente superior al 90%, si bien factores como el tamaño de la adenopatía, la concurrencia de patologías inflamatorias o infecciosas o la presencia de necrosis, entre otros, pueden influir en su validez diagnóstica (7,8). A este respecto, no existen criterios aceptados de forma universal para considerar una captación en la PET como positiva, aunque actualmente se suele utilizar el mínimo valor de absorción estándar (SUV, por sus iniciales en inglés) superior a 2,5, que es el mismo considerado para la evaluación de lesiones nodulares o masas pulmonares (5,7).

Hay varias técnicas para la toma de muestras del mediastino. La técnica que debe elegirse es la más eficiente, la menos invasiva y la que tenga menos retraso en la práctica clínica diaria. Cada institución debe seleccionar la secuencia de pruebas que consiga que el tratamiento no se retrase, así como para asegurar que haya tejido suficiente para realizar el diagnóstico de forma precisa, la estadificación y los análisis moleculares que definen el tratamiento dirigido de cada paciente (9-11).

Las técnicas no quirúrgicas de elección son la EBUS-TBNA y la EUS-FNA (7,8). La punción convencional a través del broncoscopio (TBNAc), debido a la enorme variabilidad de los resultados publicados y a sus claras limitaciones en la obtención de muestras adecuadas, no solo en el diagnóstico sino también para la caracterización molecular de los tumores, ha sido claramente superada con la EBUS-TBNA, y su utilización debe restringirse a determinadas situaciones en las que el acceso a las técnicas ecoendoscópicas sea limitado y sobre todo en adenopatías “bulky” en el territorio subcarinal (4,5,7). Al tratarse de una técnica ciega no permite realizar una estadificación reglada del mediastino.

La EBUS-TBNA permite en principio la punción de cualquier lesión mediastínica o hilar adyacente a la tráquea o grandes bronquios, lo que permite el acceso a las estaciones retrotraqueales (3p), paratraqueales altas y bajas (2 y 4, tanto derechas como izquierdas), subcarinal (7) e hiliares, muchas veces hasta las estaciones 12 (**Tabla 1**). La EUS-TBNA posibilita la punción de las estructuras adyacentes o próximas al esófago, que son las estaciones 2L y 4L, la subcarinal (7), las paraesofágicas (8 y 9,

# TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.



tanto derechas como izquierdas), y en ocasiones a la región situada en la ventana aorto-pulmonar (5) (7,8,12). (Figura 2)

En una revisión sistemática que agrupa estudios que suman 2.756 pacientes, la sensibilidad media fue del 89% y el valor predictivo negativo (VPN) del 91% (5). Hay publicados 6 metaanálisis, que demuestran una sensibilidad del 88% al 93% y un cociente de probabilidades negativo (LR negativa) de 0,09-0,13 (13-18) (Tabla 2).

**Tabla 1. Accesibilidad a las estaciones ganglionares de los procedimientos no quirúrgicos y quirúrgicos.**

	2R	2L	3a	3p	4R	4L	5	6	7	8	9	10R	10L	11R	11L
<b>EBUS-TBNA</b>	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+	+
<b>EUS-FNA</b>	-	+/-	-	+	-	+/-	+/-	-	+	+	+	-	-	-	-
<b>Mediastinoscopia</b>	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
<b>Mediastinoscopia extendida</b>	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-
<b>VATS izquierda</b>	-	-	-	-	-	+/-	+	+	+	+	+	-	+	-	+
<b>VAMLA</b>	+	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-	+	+	-	-
<b>TEMLA</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

+: Accesible; -: Inaccesible

**Tabla 2. Metaanálisis publicados de EBUS.**

Publicación	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	LR -
Detterbeck et al. <sup>13</sup> Chest 2007	8	918	90%	
Adams et al. <sup>14</sup> Thorax 2009	10	782	88%	0,12
Gu et al. <sup>15</sup> Eur J Cancer 2009	11	1299	93%	
Chandra et al. <sup>16</sup> Respir Care 2012	14	1658	92%	0,13
Dong et al. <sup>17</sup> Ann Thorac Surg 2013	9	1066	90%	
Yan et al. <sup>18</sup> SpringerPlus 2016	4	440	90%	0,09

LR-: likelihood ratio negativa



**Figura 2. Punción de adenopatía 4R mediante EBUS**

La EUS-FNA fue diseñada y utilizada inicialmente para la estadificación de los tumores del tracto gastrointestinal. Pero se debe tener en cuenta que la visión que se obtiene del mediastino posterior desde la pared esofágica es excelente (19) (Figura 3). Solo existen publicados en la actualidad 2 metaanálisis que hablan exclusivamente de EUS-FNA (13,20) (Tabla 3). Para esta técnica la sensibilidad fue similar a la del EBUS-TBNA, si bien el VPN un poco inferior (6).

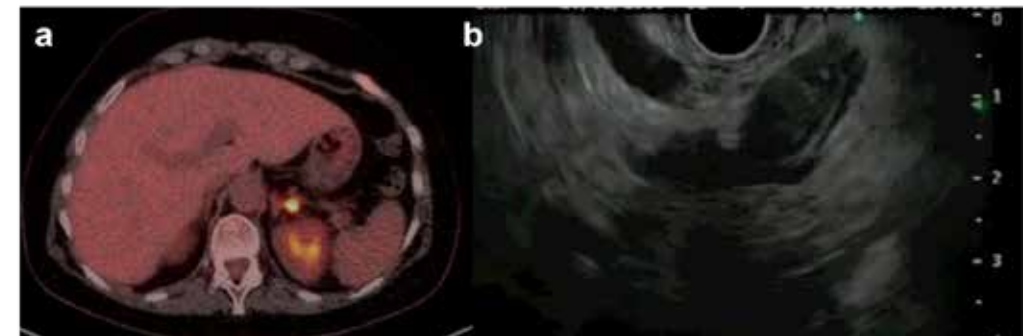


# TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.



**Figura 3. Adenopatía y estructuras vasculares en visión por ecoendoscopia.**

subdiafragmática (glándula suprarrenal izquierda, ganglios del tronco celíaco e hígado). (**Figura 4a y Figura 4b**)



**Figura 4a. Suprarrenal izquierda en TC con aumento de captación en la PET y Figura 4b. Visión de la suprarrenal izquierda mediante EUS.**

Esta combinación de EBUS-EUS permite, por tanto, el acceso a la mayoría de las estaciones ganglionares y es más sensible en la detección de metástasis ganglionares que el EBUS por sí solo (sensibilidad global de 0,86) (22). Este aumento de sensibilidad de la prueba combinada depende de la calidad del procedimiento, pero llega a aumentar hasta más de un 10% (23), incremento que se ha demostrado en varios metaanálisis (22,24-28) (**Tabla 4**).

**Tabla 3. Metaanálisis publicados de EUS.**

Publicación	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	Especificidad
Micames <i>et al.</i> <sup>20</sup> Chest 2007	18	1201	83%	97%
Detterbeck <i>et al.</i> <sup>13</sup> Chest 2007	18	1003	84%	99%

Como se citó previamente, no todas las estaciones de ganglios linfáticos son accesibles por EBUS. La complementación de la técnica con EUS mejora la precisión y fiabilidad de la técnica puesto que permite acceder a estaciones no valorables mediante EBUS (subaórticas y mediastínicas bajas). Así puede conseguirse la estadificación completa de todo el mediastino (21,22). Además, la técnica de EUS nos permite también valorar la presencia de metástasis de localización

**Tabla 4. Metaanálisis publicados de EBUS-EUS.**

Publicación	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	Aumento de sensibilidad con la prueba combinada
Zhang <i>et al.</i> <sup>22</sup> Chest 2014	8	822	86%	
Dhooria <i>et al.</i> <sup>27</sup> Res Care 2015	10 EUS-B	1080	EBUS 80% EBUS+EUS 91%	11%
Labarca <i>et al.</i> <sup>25</sup> Pulm Med 2016	12 EUS Y EUS-B	1515	87,3% EBUS-EUS 85% EBUS-EUS-B 88%	
Korevaar <i>et al.</i> <sup>24</sup> Lancet Respir Med 2016	13	2395	EBUS+EUS 86% VPN: 92%	12%

# TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.

Publicación	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	Aumento de sensibilidad con la prueba combinada
Leong et al. <sup>28</sup> JOBIP 2019	3	266 Mediastino normal	EBUS: 52% EBUS+EUS 71% VPN 91,7%	19%
Shen Y et al. <sup>26</sup> Clinics 2020	16 10 (+EUS) 6 (+EUS-b)	1778 963 815	87% 84%	

Algunos autores sugieren la utilización del propio ecobroncoscopio a través del esófago (EUS-b) para tomar muestras de las regiones 8 y 9 (25). Hwangbo et al, en 2009, explicaron su experiencia en el uso del propio ecobroncoscopio para realizar PTB-EUS en el mismo acto y lo denominó EUS-b (29). Esta estrategia de EBUS+EUS-b es más rápida, más confortable para el paciente y coste-efectiva cuando se compara con la combinación de EBUS-EUS con dos endoscopios y dos endoscopistas. Por este motivo se recomienda que el broncoscopista se entrene en la realización del EUS-b con el fin de realizar una estadificación completa en una sola sesión (29). En cualquier caso, cuando se realizan EBUS y EUS se recomienda comenzar con el EBUS y si este es negativo realizar EUS (27).

En el metaanálisis de Dhooria et al (27), se concluye que el uso del ecobroncoscopio a través del esófago es una técnica segura y efectiva para acceder al mediastino y que nos otorga un mayor rendimiento diagnóstico que la PTB-EBUS de manera aislada. En este metaanálisis se aumentó el rendimiento un 8% al añadir EUS-b al EBUS en el mismo procedimiento. La sensibilidad de la técnica combinada ascendió hasta el 91%, mientras que en el grupo de la PTB-EBUS se quedó en 80%. Otro dato interesante de este estudio fue que sólo hubo que realizar 10 procedimientos combinados para obtener diagnóstico en un paciente más. Además, la sensibilidad reportada de la prueba combinada fue similar a la obtenida por Zhang et al (22,27).

En el caso de pacientes con mediastino radiológicamente normal, las guías de práctica clínica no definen claramente la necesidad de realizar prueba combinada con EBUS+EUS, a pesar de que algunos autores han demostrado su superioridad (30). Hay 2 trabajos que analizan la rentabilidad de la prueba combinada y se observa que es superior a la del EBUS solo, por lo que estos autores recomiendan su uso de forma sistemática en estos pacientes (30,31). Recientemente, en dos metaanálisis (28,32) se demuestra que la sensibilidad es mayor que con la prueba única de EBUS y que, por tanto, es recomendable la prueba combinada EBUS+EUS en estos pacientes. (Tabla 5).

Tabla 5. Metaanálisis de EBUS en pacientes con mediastino normal.

Publicación	Nº estudios	Nº pacientes	Sensibilidad	Valor predictivo negativo	Prevalencia de enfermedad N2/N3
Leong et al. <sup>28</sup> JOBIP 2019	133 EBUS+EUS	1173	49%	VPN 91%	15%
El-Osta et al. <sup>32</sup> Ann Am Thorac Soc 2018	13	1905	49,5%	VPN 93%	12,8%

También se recomienda realizar una estadificación sistemática en todos los pacientes y en todas las regiones accesibles a ambos procedimientos, evitando el muestreo sólo selectivo (33). En pacientes con mediastino radiológicamente normal podría no ser necesario muestrear la región hiliar contralateral, dado la baja frecuencia de afectación en esta región si no hay afectación mediastínica contralateral (34).

Dentro de las técnicas quirúrgicas la más utilizada y estudiada es la mediastinoscopia convencional, que permite el acceso a las estaciones prevascular, paratraqueales, especialmente derechas, y muchas veces la subcarinal (7,8,12). La sensibilidad media en los estudios agrupados es del 78% y el VPN del 91%, si bien estos resultados son mejorados con la utilización de los nuevos videomediastinoscopios. En su forma extendida se puede llegar a las estaciones paraaórticas.

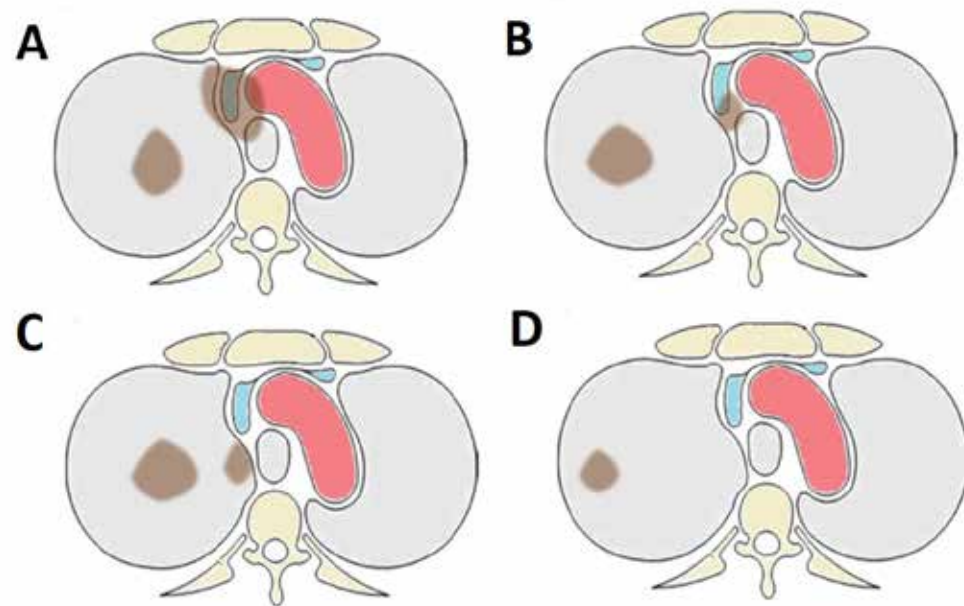
En los últimos años se han ido desarrollando otras formas de acceso quirúrgico al mediastino que permiten un mayor estudio de las estaciones ganglionares como son la linfadenectomía transcervical extendida (TEMLA, por sus siglas en inglés) y la linfadenectomía videomediastinoscópica (VAMLA, por sus siglas en inglés). Las estaciones ganglionares a las que se puede acceder con estas técnicas se describen en la tabla 1. Por último, la videocirugía asistida (VATS) realizada desde el lado izquierdo puede permitir la biopsia de las estaciones 5 y 6, no accesibles habitualmente por técnicas ecoendoscópicas y otras técnicas quirúrgicas específicas para el estudio mediastínico (7,8,12) (Tabla 1).





### 3. LA ECOBRONCOSCOPÍA EN EL ALGORITMO DE ESTADIFICACIÓN EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Con los resultados del estudio de TC y/o PET, las guías y recomendaciones de la mayoría de las sociedades científicas (3,5,12,35,36) incluyen 4 escenarios diferentes que se representan de forma gráfica en la **Figura 5**.



**Figura 5. Posibles escenarios para la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón (imagen de elaboración propia).**

En la situación representada como **A**, en el que se detecta una alteración mediastínica extensa con grandes adenopatías (>2 cm) uni o multinivel o una infiltración directa del mediastino por la masa pulmonar o extensión desde estructuras hiliares, no se recomienda realizar ninguna prueba confirmatoria citohistológica para su estadificación y puede asumirse la afectación N2 o N3 con las técnicas de imagen. En estos casos, al igual que muchas lesiones centrales y próximas a las principales vías respiratorias, técnicas como la EBUS-TBNA pueden ser muy útiles para la caracterización diagnóstica y molecular (3,6,35-39).

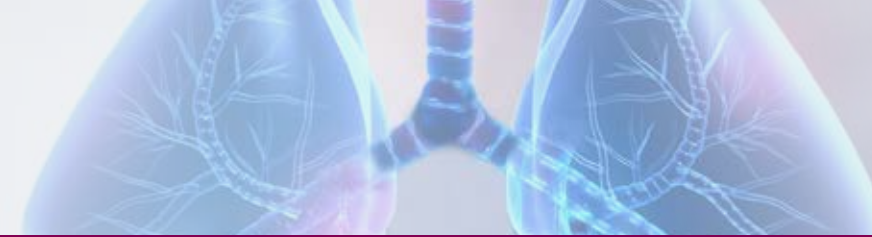
En el escenario **B** (adenopatías > 10 mm en el eje menor en la TC o hipercaptantes en la PET independientemente de su tamaño), la probabilidad pre-prueba de afectación ganglionar es alta (>40%), por lo que está indicado confirmar esta posible afectación, preferiblemente por técnicas ecoendoscópicas (3,5,35-37).

En el escenario **C**, que incluye aquellos casos con tumores centrales y/o >3 cm, afectación N1 por TC o PET, aunque no se detectan alteraciones mediastínicas en las pruebas de imagen, la probabilidad de afectación N2 o N3 oculto oscila entre el 10 y el 40% de los casos, motivo por el que las sociedades científicas y los documentos de consenso también recomiendan realizar una estadificación mediastínica reglada mediante EBUS-TBNA y/o EUS-TBNA y puncionar las adenopatías > 5 mm en su eje menor que se detecten (3,5,35-37).

Por este motivo, las guías de la Sociedad Europea de Cirugía Torácica (ESTS), junto con la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) y la Sociedad Europea de Neumología (ERS), así como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), recomiendan también la estadificación invasiva en pacientes con tumor primario mayor de 3 cm, principalmente con SUV muy alto y en tumores de menor tamaño pero con bajo SUV, dada la alta probabilidad de enfermedad N2-3 oculta después de una PET-TC negativos (21,29).

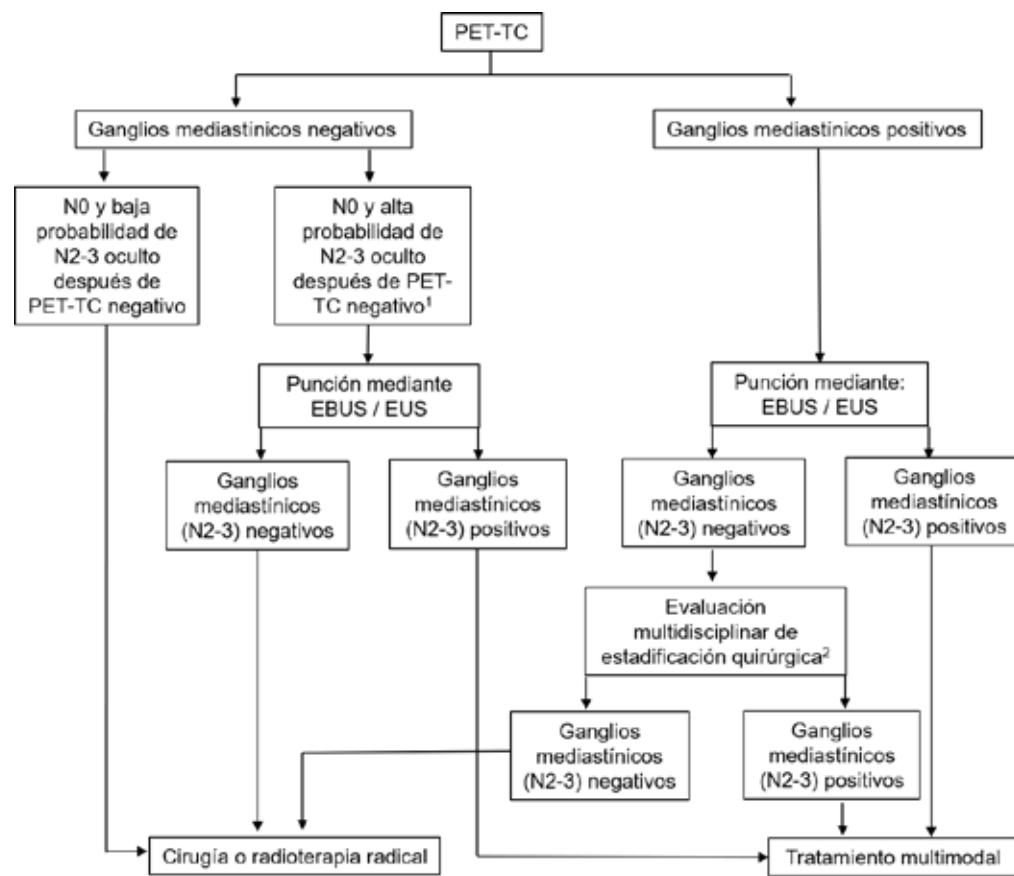
El aspecto más debatido en los dos anteriores escenarios y en el que no todas las recomendaciones de las sociedades científicas son coincidentes sobre la actitud a seguir en el caso de que la punción realizada por técnicas ecoendoscópicas sea negativa o dudosa. En algunos de ellos se recomienda que todos los resultados negativos deben ser confirmados por técnicas quirúrgicas, pero en algunos consensos y opiniones de expertos se indica que la realización de pruebas quirúrgicas confirmatorias podrían evitarse siempre que el porcentaje estimado de falsos negativos sea menor del 5-10%, para lo que es importante que cada centro conozca sus propios resultados y se haga un análisis individualizado de cada caso particular. Variables como la calidad de las muestras obtenidas, la experiencia de los broncoscopistas y citólogos, la rigurosidad (número de estaciones exploradas y puncionadas, especialmente 4R, 4L y 7), la localización del tumor pulmonar (menos validez en el caso de localización basal izquierda), el tamaño y el nivel de captación en la PET, tanto de las adenopatías como de la lesión parenquimatosa, las características sonográficas de los ganglios, la coexistencia de otras patologías granulomatosas o neumoconióticas, entre otras, deben ser tenidas en cuenta para la toma de decisiones tras EBUS-TBNA o EUS-FNA negativos (7,38,40,41). La opinión del paciente y las posibilidades terapéuticas de cada caso deben ser también consideradas, por lo que los comités multidisciplinares deben ser el marco clínico en los que se evalúen todos estos aspectos (7,8).

# TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.



En los pacientes en los que la TC y/o PET no detectan adenopatías con un diámetro > 10 mm o hipercaptantes y que la lesión pulmonar es periférica y menor de 3 cm (supuesto **D** de la Figura), la probabilidad de que existan adenopatías no detectadas es < 10% (tras TC) o 5% tras PET (37), lo que justifica que no es necesario realizar más técnicas (endoscópicas o quirúrgicas) para descartar la afectación mediastínica no determinada por los estudios de imagen, ya que habría que realizar una EBUS-TBNA o un procedimiento quirúrgico a entre 25 y 40 pacientes para detectar un caso de afectación de N2 o N3 oculto (12).

En la **Figura 6** se incluye una propuesta de algoritmo de decisión que basado en lo comentado.



**Figura 6. Propuesta de algoritmo de decisión para la estadificación mediastínica del cáncer de pulmón (7).**

<sup>1</sup>Tumor central, sospecha de afectación N1, T > 3 cm (principalmente adenocarcinomas con alta captación FDG en PET).

<sup>2</sup>Aunque el resultado sea negativo, la decisión de la confirmación mediante técnicas quirúrgicas debe hacerse en un comité multidisciplinar teniendo en cuenta: variables relacionadas con el paciente (por ejemplo, edad, estado general, preferencias, coexistencia de enfermedad con posibilidad de afectación mediastínica, posibilidades terapéuticas, alteraciones moleculares detectadas, nivel CEA, etc.), tumor (tipo, localización, estadio, tamaño, etc.), ganglios linfáticos sospechosos (localización, características ecográficas, tamaño, captación de FDG en PET, etc.), procedimiento ecoendoscópico (número de pases, número y localización de estaciones muestreadas, tipo de sedación, etc), experiencia de endoscopistas y citólogos, calidad de muestra obtenida. Según la decisión se considerarán como verdaderos negativos o serán biopsiados por técnicas quirúrgicas.

## 4. INFLUENCIA DE LA ECOBRONCOSCOPIA EN LAS ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Desde su comercialización, hace ya 15 años, la expansión de la EBUS-TBNA para el diagnóstico de enfermedades que cursan con afectación de ganglios hiliares o mediastínicos o lesiones peritrapeobronquiales ha sido probablemente el mayor hito en la historia de la broncoscopia tras la introducción de la fibrobroncoscopia (38). Aunque ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de otras patologías neoplásicas y granulomatosas que producen afectación mediastínica, sin lugar a duda, su utilidad más determinante es el diagnóstico y estadificación del CPCNP, y hoy en día, tal y como se ha mostrado, es de primera elección en los algoritmos de decisión de todas las sociedades científicas y documentos de consenso (3,5,35-37). El número de publicaciones que avalan la efectividad y seguridad de esta técnica se ha incrementado de forma exponencial (38). Además de evitar la realización de pruebas más invasivas, la EBUS-TBNA ha supuesto una influencia positiva sobre los tiempos diagnósticos e incluso sobre la supervivencia de los pacientes (42).

En un estudio realizado con 133 pacientes en 6 centros británicos en los que a los pacientes con sospecha de CP en estadios I-IIIa los pacientes eran aleatorizados a que la aproximación diagnóstica se realizase directamente mediante EBUS-TBNA o primero realizando una broncoscopia convencional y posteriormente la EBUS-TBNA si era preciso, el tiempo hasta la decisión terapéutica se acortó casi a la mitad (14 vs. 29 días; p < 0,0001), se redujo de forma significativa el número de pruebas necesarias por paciente (1,70 vs. 2,39; p < 0,0001) y de toracotomías evitables (29% vs. 76%) y se aumentó el número de casos diagnosticados con una sola prueba (45% vs. 12%; p < 0,0001) (42). En un análisis *posthoc* del mismo estudio se evidenció que la mediana de supervivencia en el primer grupo fue de 503 días frente a los que fueron manejados de forma convencional que fue de 312 días (p = 0,03) (42).

## TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.

En un trabajo mucho más reciente llevado a cabo en 28 centros norteamericanos que incluyó a 687 pacientes con sospecha de CP y en el que se analizó la estrategia de diagnóstico broncoscópico (convencional, guiada con fluoroscopia, con navegación electromagnética y EBUS-TBNA) los resultados del análisis multivariante fueron que la utilización de la EBUS-TBNA, el mayor diámetro de las lesiones a estudio y la localización central de las mismas fueron predictores independientes de una mayor posibilidad de confirmación diagnóstica (43).

En la una reciente auditoría nacional sobre el cáncer de pulmón que incluyó a más de 33.000 pacientes con CP de 129 centros británicos en la que se evaluó el impacto de la organización de los servicios para la atención a esta patología, de los 11 ítems que se analizaban, uno de ellos era la disponibilidad de EBUS-TBNA en los centros participantes (44). El análisis de regresión multivariante reveló que, en comparación con una puntuación organizativa de 0-4, los pacientes atendidos en unidades con una puntuación de 8-11 tuvieron una mayor supervivencia de 1 año (HR = 2,30), mayor tasa de tratamiento de intención curativa (HR = 1,62) y mayor probabilidad de recibir tratamiento en un plazo de 62 días (HR = 1,49) (44).

Todo ello es buen reflejo de la importancia estratégica de esta técnica en el estudio diagnóstico y de estadificación del CP, lo que, añadido a su valor en la obtención de muestras para su caracterización molecular, hacen de la EBUS-TBNA una de las técnicas más importantes de las que disponemos actualmente para el estudio de estos pacientes.

### 5. COSTE-EFECTIVIDAD DE LA ECOBRONCOSCOPÍA EN EL DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

Exclusivamente centradas en el CP, de forma general podríamos incluir tres tipos de estudios de evaluación de coste-efectividad de la EBUS-TBNA en el diagnóstico y estadificación de los pacientes con sospecha de CP.

Los primeros estarían basados en la aplicación de modelos probabilísticos teóricos en función de los resultados previamente publicados encaminados a reducir los costes y a determinar la estrategia más económica entre las alternativas disponibles (técnicas de imagen, endoscópicas o quirúrgicas), como el que se incluye en las guías NICE de 2011 para el diagnóstico y tratamiento del CP (45) o el estudio de un grupo danés (46), con resultados favorables en general hacia la estrategia que combina PET y EBUS-TBNA.

El segundo tipo de estudios serían aquellos de coste-beneficio en el que basados en la propia experiencia o en la publicada, se realizan análisis económicos directos de minimización de los costes de la aplicación de EBUS-TBNA a cohortes reales o hipotéticas de pacientes con cáncer de pulmón frente a otras estrategias convencionales o quirúrgicas de diagnóstico y estadificación. Existen más 10 estudios en esta línea y recientemente se ha publicado una revisión sistemática de la literatura. Existen un importante número de estudios de 8 países distintos en esta línea (45-56) resultando la mayoría de ellos favorable al EBUS-TBNA, con una variación importante en los costes evitados en función del diseño del estudio y del sistema sanitario de cada país. En los que los costes de la mediastinoscopia fueron discretamente menores que los de la EBUS-TBNA, ésta se realizaba en el quirófano y con anestesia general (49) o con ingreso sistemático de los pacientes (54), práctica que no es la habitual en la mayoría de los centros de nuestro sistema sanitario.

El último grupo serían estudios de coste-efectividad relacionados con la calidad de vida y la supervivencia, como el que se realizó en la cohorte de pacientes incluida en el ASTER (56), realizado en Reino Unido, Holanda y Bélgica. Los resultados fueron favorables a la EBUS-TBNA, que supone menores costes globales y mejor calidad de vida de los pacientes que las técnicas quirúrgicas.

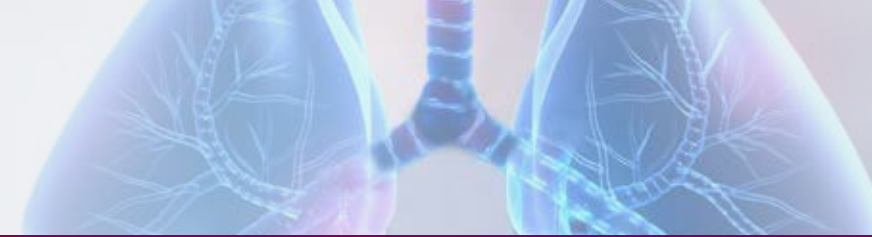
Una interesante y completa revisión sistemática de la literatura publicada muy recientemente en la que se analiza de forma agrupada la evidencia disponible sobre el impacto económico de la EBUS-TBNA frente a la mediastinoscopia en la estadificación del CPNM y en el que se incluyen 8 estudios concluye la mejor relación coste-efectividad de la primera (57).

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ost DE, et al. Clinical and organizational factors in the initial evaluation of patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e121S-e141S.
2. Hernández Hernández J, et al. Carcinoma broncogénico: diagnóstico y estadificación. Manual de Neumología y Cirugía Torácica. 4ª edición. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. 2021.
3. Villar Álvarez F, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol. 2016;52(Supl 1):2-62.
4. Rivera MP, et al. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e142S-e165S.
5. Silvestri GA, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013 May;143(5 Suppl):e211S-e250S.
6. López-Ríos F, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores predictivos en el carcinoma de pulmón de célula no pequeña avanzado. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad



# TEMA 1. Procedimiento diagnóstico y estadificación mediastínica del cáncer de pulmón. Papel de la ecobroncoscopia.



Española de Oncología Médica [Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology]. *Rev Esp Patol.* 2020 Jul-Sep;53(3):167-181.

7. Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A. Mediastinal staging for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2021 Jan;10(1):496-505.

8. Sanz-Santos J, Call S. Preoperative staging of the mediastinum is an essential and multidisciplinary task. *Respirology.* 2020 Nov;5 Suppl 2:37-48.

9. Detterbeck FC, et al. Executive Summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143:75-375.

10. Cicek T, et al. Adequacy of EBUS-TBNA specimen for mutation analysis of lung cancer. *Clin Respir J.* 2019 Feb;13(2):92-97.

11. Xie F, et al. Next-Generation Sequencing for Genotyping of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Samples in Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2019 Jul;108(1):219-226.

12. Lin J, Fernandez F. Indications for invasive mediastinal staging for non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018 Dec;156(6):2319-2324.

13. Detterbeck FC, et al. American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:202S-220S.

14. Adams K, et al. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2009;64:757-62.

15. Gu P, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2009;45:1389-96.

16. Chandra S, et al. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 2012;57:384-91.

17. Dong X, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2013;96:1502-7.

18. Yan J-H, et al. Endobronchial ultrasound versus conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphadenopathy: a meta-analysis. *SpringerPlus* 2016;5:1716.

19. Wiersema MJ, et al. Mediastinal lymph node detection with endosonography. *Gastrointest Endosc* 1993;39:788-93.

20. Micames CG, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131:539-48.

21. Sánchez de Cos J, et al. Normativa SEPAR sobre estadificación del cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2011;47:454-65.

22. Zhang R, et al. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2013;49:1860-7.

23. Crombag LMM, et al. Systematic and combined endosonographic staging of lung cancer (SCORE study). *Eur Respir J.* 2019 Feb 7;53(2):180080

24. Korevaar DA, et al. Added value of combined endobronchial and oesophageal endosonography for mediastinal nodal staging in lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:960-8.

25. Labarca G, et al. Minimally Invasive Methods for Staging in Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pulm Med.* 2016;2016:1024709.

26. Shen Y, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration combined with either endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration or endoscopic ultrasound using the EBUS scope-guided fine-needle aspiration for diagnosing and staging mediastinal diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinics (Sao Paulo).* 2020 Oct 19;75:e1759.

27. Dhooria S, et al. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care* 2015;60:1040-50.

28. Leong TL, et al. Preoperative Staging by EBUS in cNO/N1 Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bronchol Interv Pulmonol* 2019;26(3):155-65.

29. Hwangbo B, et al. Transoesophageal needle aspiration using a convex probe ultrasonic bronchoscope. *Respirol Carlton Vic* 2009;14:843-9.

30. Szlubowski A, et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging--a prospective trial. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg* 2010;37:1175-9.

31. Oki M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1169-77.

32. El-Osta H, et al. Endobronchial Ultrasound for Nodal Staging of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer with Radiologically Normal Mediastinum. A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:864-74.

33. Sanz-Santos J, et al. Systematic Compared With Targeted Staging With Endobronchial Ultrasound in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2018 Aug 1;106(2):398-403.

34. Serra P, et al. Is it necessary to sample the contralateral nodal stations by EBUS-TBNA in patients with lung cancer and clinical NO / N1 on PET-CT? *Lung Cancer.* 2020 Apr;142:9-12.

35. De Leyn P, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2014 May; 45(5):787-98.

36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer V.2.2020. 2019. Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf)

37. Postmus PE, et al. ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017 Jul;28(suppl\_4):iv1-iv21.

38. Fernández-Villar A, et al. Ten Years of Linear Endobronchial Ultrasound: Evidence of Efficacy, Safety and Cost-effectiveness. *Arch Bronconeumol.* 2016 Feb;52(2):96-102.

39. Lourido T, et al. Diagnosis of non-nodal paratracheobronchial lesions by linear endobronchial ultrasound. *Arch Bronconeumol.* 2013 Aug;49(8):337-9.

40. Sanz-Santos J, et al. Determinants of false-negative results in non-small-cell lung cancer staging by endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Apr;47(4):642-7.

41. Serra Fortuny M, et al. FDG-PET parameters predicting mediastinal malignancy in lung cancer. *BMC Pulm Med.* 2016 Dec;16(1):177.

42. Navani N, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: An open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3:282-9.

43. Silvestri GA, et al. An Evaluation of Diagnostic Yield From Bronchoscopy: The Impact of Clinical/Radiographic Factors, Procedure Type, and Degree of Suspicion for Cancer. *Chest.* 2020 Jun;157(6):1656-1664.

44. Adizie JB, et al. Impact of organisation and specialist service delivery on lung cancer outcomes. *Thorax.* 2019 Jun;74(6):546-550.

45. Baldwin DR, et al. Guideline Development Group. Diagnosis and treatment of lung cancer: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2011 Apr 27;342:d2110.

46. Søgaard R, et al. The optimality of different strategies for supplemental staging of non-small-cell lung cancer: a health economic decision analysis. *Value Health.* Jan-Feb 2013;16(1):57-65.

47. Kunst PWA, et al. Combined EBUS Real Time TBNA and Conventional TBNA are the Most Cost-effective Means of Lymph Node Staging. *Journal of Bronchology.* 2008 Jan;15(1):17-20.

48. Medford ARL, et al. A performance and theoretical cost analysis of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in a UK tertiary respiratory centre. *QJM.* 2009 Dec;102(12):859-64.

49. Harewood GC, et al. Economic analysis of combined endoscopic and endobronchial ultrasound in the evaluation of patients with suspected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010 Mar;67(3):366-71.

50. Ang SY, et al. Economic analysis of endobronchial ultrasound (EBUS) as a tool in the diagnosis and staging of lung cancer in Singapore. *Int J Technol Assess Health Care.* 2010 Apr;26(2):170-4.

51. Sharples LD, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess.* 2012;16(18):1-75, iii-iv.

52. Andrade RS, et al. Endobronchial ultrasonography versus mediastinoscopy: a single-institution cost analysis and waste comparison. *Ann Thorac Surg.* 2014 Sep;98(3):1003-7.

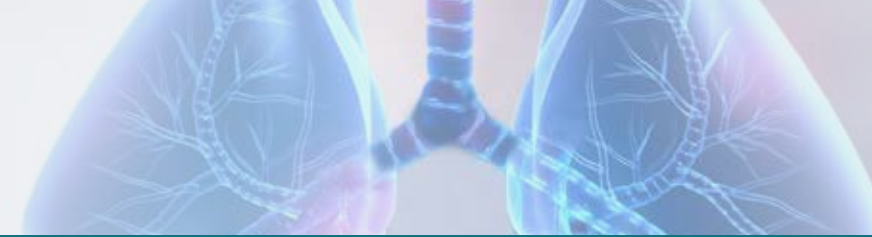
53. Chouaid C, et al. Clinical efficacy and cost-effectiveness of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for preoperative staging of non-small-cell lung cancer: Results of a French prospective multicenter trial (EVIEPEB). *PLoS One.* 2019 Jan;14(1):e0208992.

54. Lizama C, et al. Implementing Endobronchial Ultrasound-Guided (EBUS) for Staging and Diagnosis of Lung Cancer: A Cost Analysis. *Med Sci Monit.* 2018 Jan 29;24:582-589.

55. Czarnecka-Kujawa K, et al. Cost-effectiveness of mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Jun;153(6):1567-1578.

56. Rintoul RC, et al. Cost effectiveness of endosonography versus surgical staging in potentially resectable lung cancer: a health economics analysis of the ASTER trial from a European perspective. *Thorax.* 2014 Jul;69(7):679-81.

57. Steinhauser Motta JP, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration versus mediastinoscopy for mediastinal staging of lung cancer: A systematic review of economic evaluation studies. *PLoS One.* 2020 Jun 30;15(6):e0235479.



### 1. INTRODUCCIÓN

La gran aportación diagnóstica del ecobroncoscopio lineal o de sonda convexa (cp-EBUS) es que permite la punción a través de la vía aérea, bajo visión ecográfica directa, de estructuras y lesiones adyacentes a la misma desde la tráquea superior hasta los bronquios lobares inferiores derecho e izquierdo (Br LID y LII), pudiendo acceder por tanto a la mayoría de las estaciones ganglionares hiliomediastínicas, desde la 1 a la 11Ri (1, 2 R y L, 3 P, 4 R y L, 5 en algunos casos de adenopatía de gran tamaño, 7, 10 R y L, 11 R y L, 11 Ri). El control visual asegura en todo momento el muestreo de la estructura a estudiar, de un extremo a otro de la misma sin traspasar sus límites. Su elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, mayor al 90% y del 100% respectivamente, ha hecho que la ecobroncoscopia lineal sea recomendada como primer escalón diagnóstico en la estadificación regional del cáncer de pulmón de célula no pequeña (1).

### 2. ECOBRONCOSCOPIO Y AGUJAS DE PUNCIÓN. FIGURAS 1-3

El ecobroncoscopio básicamente es un videobroncoscopio, reforzado en su extremo distal, que se continúa con el transductor ecográfico: una serie de cristales que emiten y reciben ultrasonidos habitualmente a una frecuencia de 7,5 MHz, distribuidos en abanico y recubiertos por un envoltorio de superficie lisa y convexa (*convex probe*); de tal manera que la visión endoscópica es inmediatamente superior al mismo y oblicua, con una angulación variable según el fabricante. La aguja de punción sale por el extremo del canal de trabajo, adyacente a la cámara y a la fuente de iluminación, asimismo de forma oblicua; de tal forma que al penetrar en la pared traqueobronquial se introduce en el campo de visión ecográfica -también de angulación y profundidad variables (características técnicas disponibles en las páginas web de Olympus, Pentax y Fuji).

Para obtener una adecuada imagen ecográfica hay que mantener el transductor en íntimo contacto con la pared mediante presión con el mando de flexión del ecobroncoscopio. Para optimizar la misma se puede rodear el transductor de una pequeña cantidad de líquido (preferiblemente agua destilada) mejorando así la transmisión del sonido; el líquido se introduce en un pequeño capuchón o balón de látex- que se monta en cada exploración-, mediante un delgado canal adicional de instilación.

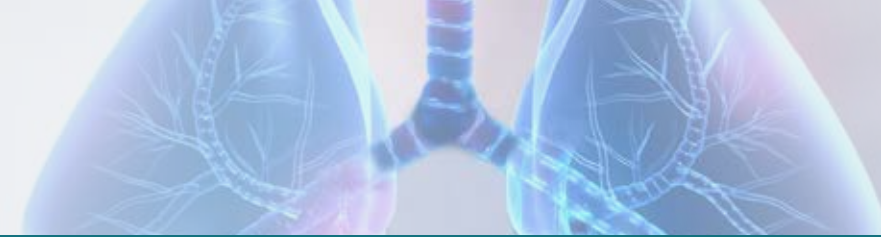
Las agujas de punción están especialmente diseñadas a tal fin. Constan de un mango y vástago unidos, así como de jeringa con llave de paso y mecanismo de bloqueo del vacío.

#### El mango consta de:

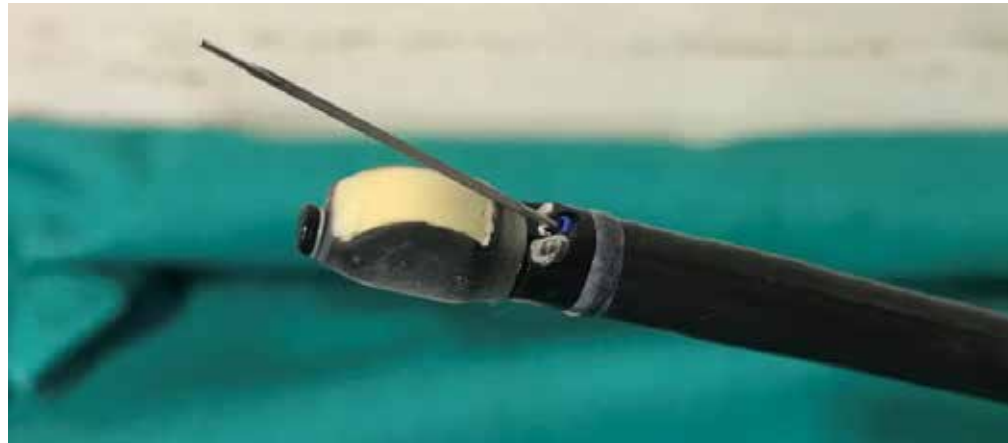
- Sistema de anclaje al canal de trabajo del ecobroncoscopio.
- Émbolo que desplaza -una vez anclada la aguja en el canal de trabajo- la vaina exterior o catéter hasta sobresalir del extremo distal del canal de trabajo, con su sistema de anclaje específico.
- Émbolo que desplaza la aguja por el interior de la vaina y hace posible la punción, también con su anclaje específico.
- Entrada superior para el estilete.

#### El vástago consta de:

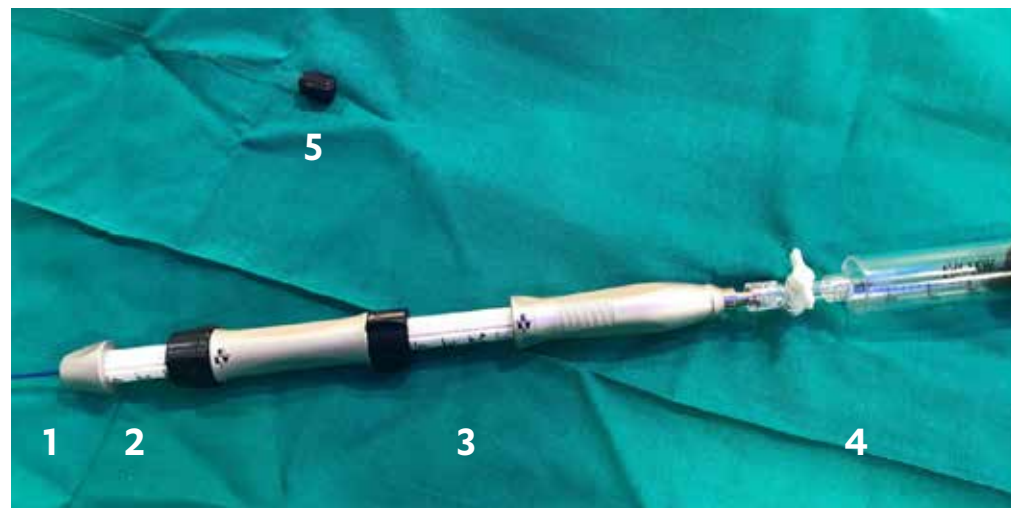
- Vaina exterior o catéter. Su función es proteger el canal de trabajo del ecobroncoscopio en el avance de la aguja.
- Aguja propiamente dicha, en el interior del catéter. Es de 22, 21 o 19 G. Disponible de varios fabricantes. Su longitud, también según el fabricante, de 4 o 5 cm.
- Estilete, en el interior de la aguja. Su función es dar consistencia a la aguja en la punción, expulsar dentro del ganglio posible material de la pared bronquial introducido en su interior al atravesarla, y finalmente, ayudar a la recolección de la muestra una vez efectuada la punción.



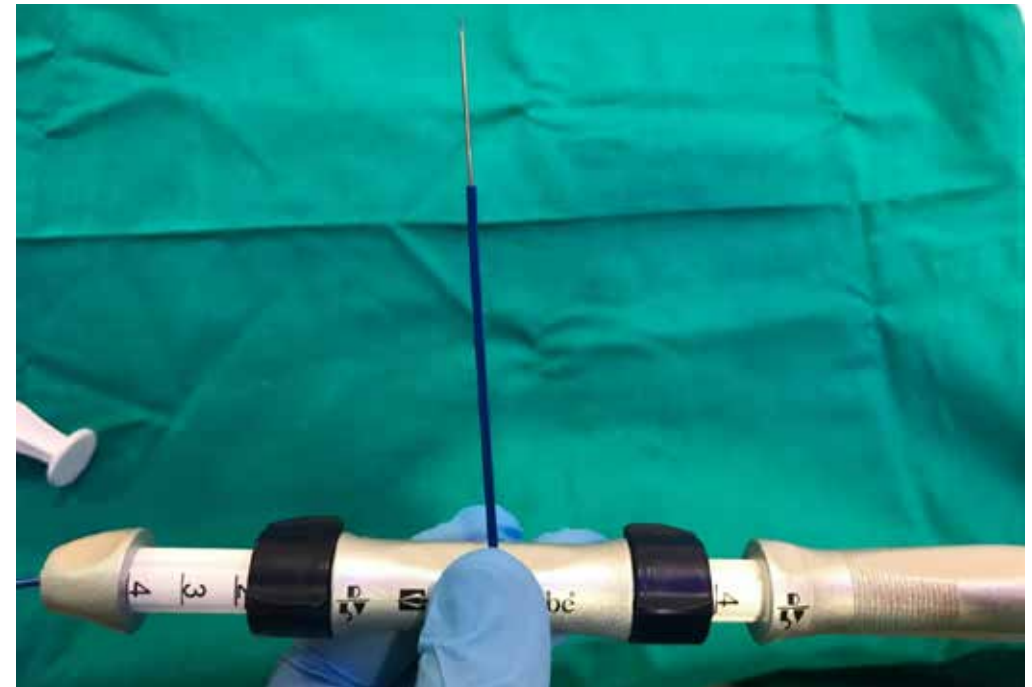
La jeringa, de 10 – 20 ml, consta de llave de paso y mecanismo de bloqueo de vacío.



**Figura 1. Extremo del ecobroncoscopio con el transductor recubierto por el balón, ligeramente relleno de agua destilada; proximal al mismo, canal de trabajo, cámara y fuente de iluminación. Por el canal de trabajo aparece la vaina (color azul) con aguja y estilete en su interior.**



**Figura 2. Mango de la aguja con jeringa acoplada.** De izquierda a derecha: **1.** Anclaje al canal de trabajo. **2.** Émbolo extracción de la vaina, con su anclaje. **3.** Émbolo movimiento de aguja, con su anclaje. **4.** Jeringa con llave de paso cerrada. **5.** Cabezal del estilete.



**Figura 3. Émbolo de la aguja desplazado y aguja extraída casi por completo de la vaina.**

### 3. PLANIFICACIÓN

Como ocurre en cualquier otra exploración endoscópica, una correcta planificación ayuda a obtener el mejor rendimiento diagnóstico. Aspectos importantes son:

- Conocer los datos clínicos relevantes del paciente, en especial el consumo de tabaco, la exposición laboral o ambiental a polvos inorgánicos, antecedentes de enfermedades infecciosas significativas como la tuberculosis pulmonar y, muy especialmente, de procesos neoplásicos previos o actuales. En general los principales datos vendrán reflejados en la solicitud de exploración, pero pueden faltar otros que quizás tengan relación con las anomalías a estudiar. Dicha información se debe transmitir también al laboratorio de Anatomía Patológica para contar con la mayor información posible.



## TEMA 2. Ecobroncoscopia lineal o ultrasonografía endobronquial lineal. Técnica de realización.

- Disponer de técnicas de imagen recientes:
  - La tomografía computarizada torácica y de abdomen superior (TC) realizada con contraste intravenoso es fundamental puesto que indicará las estructuras y lesiones a estudiar, ayudando a seleccionar las patológicas y por tanto más rentables desde el punto de vista diagnóstico anatomopatológico y de la extensión de la enfermedad.
  - El contraste intravenoso es importante para diferenciar adecuadamente las adenopatías y lesiones sólidas de las estructuras vasculares.
  - La tomografía por emisión de positrones (PET) y mejor la fusión de imágenes con la TC (PET-TC), aunque no imprescindible, también es muy recomendable porque de nuevo señala aquellas estructuras con mayor actividad metabólica y, por tanto, dianas previsiblemente más rentables en el muestreo.

En la estadificación hiliomediastínica del cáncer de pulmón de célula no pequeña la mayoría de los estudios mediante ecobroncoscopia lineal serán “dirigidos”, precisamente por los hallazgos en las técnicas de imagen. No solo indicarán las principales adenopatías a estudiar, sino también el orden en el muestreo, comenzando por aquellas que pudieran confirmar un estadio más avanzado, para continuar de forma paulatina con las más cercanas al tumor principal; esto es: N3, N2, N1. Si éste se va a muestrear en la misma exploración, deberá hacerse después de haber completado el estudio hiliomediastínico, a fin de obviar la posibilidad de contaminación y por tanto de sobreestadificación.

### 4. PREPARACIÓN DEL PACIENTE

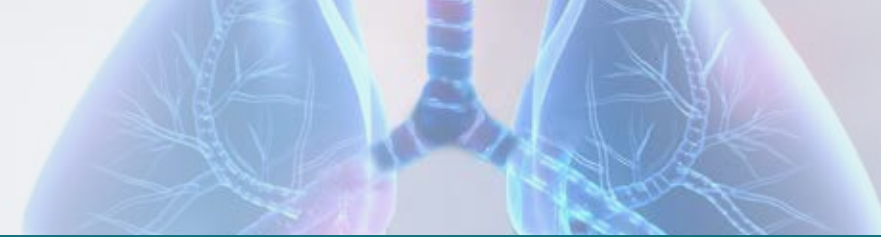
Algunas medidas, como la supresión o modificación en tiempo de la medicación antiagregante o anticoagulante, se indicarán -coincidiendo con la planificación- en el momento de estudiar la solicitud y dar cita a la exploración. Por dicho motivo la petición de exploración debería reflejar toda la medicación en uso y los principales datos analíticos, para evitar desprogramaciones en caso de anomalías significativas no resueltas.

Para aumentar la seguridad, la mejor opción es cumplimentar antes de la exploración una lista de comprobación (*check-list*) como la mostrada en la **Tabla 1**, que incluya todos estos datos y los consentimientos para la realización de la exploración, informados y firmados.

Si la exploración se realizara bajo sedación profunda, aplicada y controlada por miembros del Servicio de Anestesiología y Reanimación, habitualmente se solicitará valoración preanestésica reciente con valoración de datos clínicos, analíticos y farmacológicos e indicación de las medidas preparatorias a adoptar.

**Tabla 1. Ejemplo de *check-list***

Check-list Broncoscopias.	Etiqueta identificativa
Fecha:	
Facultativo y firma:	
Evaluación clínica y técnicas de imagen para planificación de la exploración	
Ausencia de contraindicaciones absolutas para su realización	
Comprobación de hematemetría y función renal	
Comprobación de estudio de coagulación	
Gasometría arterial, si desaturación significativa o EPOC severo	
Adecuado ayuno a sólidos y líquidos	
Supresión de antiagregación en tiempo	
Supresión de anticoagulación en tiempo	
Profilaxis antibiótica, si riesgo elevado para bacteriemia	
Transfusión inmediata de plaquetas, si trombocitopenia significativa	
Vía periférica adecuada y permeable	
Equipamiento en condiciones correctas	
Consentimiento informado, firmado	
Prevención de flumazemilo, en caso de administración crónica de benzodiazepinas	
Estudio preanestésico reciente apto, si sedación anestésica	
PCR COVID-19 reciente negativa	



### 5. OPCIONES DE LA EXPLORACIÓN

Las ecobroncoscopias pueden tener dos formatos: estudios hiliomediastínicos dirigidos o sistemáticos.

- En los dirigidos, la finalidad es confirmar la naturaleza de adenopatías o lesiones accesibles que son patológicas por estudios de imagen. En concreto su naturaleza metastásica en el contexto de una enfermedad neoplásica sospechada o conocida, pulmonar o extrapulmonar, actual o previa. De esta forma se determinará el diagnóstico y la extensión locoregional de la enfermedad, de fundamental importancia pronóstica y terapéutica.

En estos casos, como se comentó previamente, se deben muestrear en primer lugar las adenopatías que supongan mayor estadificación (N3), progresando hacia las de menor (N2 y, ocasionalmente, N1); seleccionándose las más significativas por técnicas de imagen (TC con contraste y PET-TC), en cada estación.

Con relativa frecuencia las adenopatías serán más accesibles que el tumor primario al muestreo, en estos casos, la ecobroncoscopia como única exploración endoscópica servirá para lograr el diagnóstico anatomopatológico y la estadificación al mismo tiempo.

En otras ocasiones la lesión pulmonar primaria, al contrario de lo que se preveía, no se hace evidente con suficiente garantía en la broncoscopia estándar; por tanto se puede continuar, acto seguido, con la exploración ecobroncoscópica -si coexisten adenopatías significativas- para lograr el diagnóstico en un acto único, independientemente de que no se requiriese estadificación locoregional por evidencia de enfermedad metastásica a distancia o no contar con opciones quirúrgicas por inoperabilidad o irreseabilidad.

También el estudio es dirigido cuando se indica por la existencia de adenopatías patológicas y sospecha de enfermedad granulomatosa, como la sarcoidosis, o linfoproliferativa. Aquí el muestreo se centrará asimismo en las más patológicas.

Una consideración adicional especialmente en entornos sin examen citológico in situ (ROSE) es que, incluso en los estudios dirigidos, conviene explorar y descartar la existencia de adenopatías patológicas (iguales o mayores a 10 mm de eje menor) en todas las estaciones ganglionares. Así se evita la posibilidad de que no hubieran sido correctamente definidas, máxime ante la eventualidad de estudios radiológicos sin contraste intravenoso por alergia al mismo o insuficiencia renal.

- En los estudios sistemáticos, con mediastino normal por técnicas de imagen, se explorarán todas las estaciones accesibles, ante ciertos supuestos: pacientes operables con tumores resecables (cáncer de pulmón de célula no pequeña) acompañados -o no, en casos de tumores centrales o mayores a 3 cm (2) de afección hiliar homolateral por imagen (N1). En estos casos se deben localizar y muestrear todas las adenopatías mayores a 5 mm de diámetro menor (preferentemente con relación eje menor/eje mayor superior a 0,5).

### 6. PROCEDIMIENTO

#### 6.1. Inicio de la exploración

La introducción del ecobroncoscopio se realiza habitualmente por vía oral puesto que su grosor y rigidez distal dificultan y pueden hacer muy molesta la introducción nasal. Para prevenir la mordedura del equipo se utiliza una pieza de protección oral complementada por una cánula orofaríngea tipo *Guedel* modificada, o similar; también hay equipos que utilizan sistemas de vía aérea artificial como la mascarilla laríngea. De esta forma, además de facilitar la permeabilidad faríngea, se puede mantener la ventilación espontánea del paciente bajo sedación consciente o profunda (sedación anestésica). Si se utiliza un tubo orotraqueal probablemente haya que profundizar más la sedación, obligando a ventilar al paciente, y dificultando además la exploración de las estaciones paratraqueales altas.

Al avanzar el ecobroncoscopio y, dada la angulación del eje de visión, hay que mantener recto o ligeramente extendido el extremo del mismo para lograr una visión más o menos frontal. Se localizará el borde de la epiglotis y la comisura anterior glótica (con frecuencia no se llegará a visualizar toda la luz glótica) instilando anestesia local con lidocaína al 2% en pequeñas alícuotas hasta conseguir la falta de respuesta al reflejo tusígeno; acto seguido se penetra delicadamente en la subglotis y tráquea deslizando el ecobroncoscopio junto a la comisura anterior. Puesto que el transductor ecográfico es inferior a la cámara, si se intenta la introducción visualizando toda la luz glótica, lo que ocurrirá probablemente es que la introducción será esofágica en lugar de traqueal (**Figura 4**).



**Figura 4. Visión endoscópica oblicua y balón moderadamente instilado para evitar su perforación cuando avance la aguja.**

Las ubicaciones de las estaciones ganglionares a estudiar se reflejan en la **Tabla 2 (3)**.

**Tabla 2. Localización endoscópica de las estaciones ganglionares accesibles mediante ecobroncoscopia.**

11Ri	Interlobar derecha inferior	Transductor en el bronquio lobar inferior derecho, a las 11 horas
11 Rs	Interlobar derecha superior	Transductor en el inicio del bronquio intermediario, a las 1-2 horas, inmediatamente bajo el origen del bronquio lobar superior derecho
10 R	Hiliar derecha	Transductor en el bronquio principal derecho, a las 2-3 horas. Ganglio inferior a la vena ácigos
7	Subcarinal traqueal	Transductor contactando con la cara medial de ambos bronquios principales, a las 9 horas en el bronquio principal derecho y bronquio intermediario, a las 3 horas en el bronquio principal izquierdo

4 R	Paratraqueal derecha inferior	Transductor en la pared traqueal derecha distal, de 12 a 3 horas. Ganglio superior a la vena ácigos
2 R	Paratraqueal derecha superior	Localizar con el transductor el límite superior del cayado aórtico a la izquierda, girar al centro y a la derecha, sobre el límite inferior del tronco venoso braquiocefálico
1	Mediastínica superior	Difícilmente abordable por vía endoscópica, a la altura de dos primeros anillos traqueales
2 L	Paratraqueal izquierda superior	Transductor superior al cayado aórtico, a las 9-10 horas
3 P	Retrotraqueal	Transductor a lo largo de la membranosa traqueal, hasta el nivel de la carina traqueal
4 L	Paratraqueal izquierda inferior	Transductor en la tráquea distal, pared anterolateral izquierda a las 10 horas, entre la aorta por encima y la arteria pulmonar por debajo
10 L	Hiliar izquierda	Transductor en el bronquio principal izquierdo, a las 10 horas, siguiendo a la arteria pulmonar
11 L	Interlobar izquierda	Transductor en la entrada del bronquio lobar inferior izquierdo, a las 11 horas, inmediatamente bajo el origen del bronquio lobar superior izquierdo

Los referentes endoscópicos para su identificación son los espolones traqueal y lobares, derechos e izquierdos. La exploración ecográfica obliga a mantener un contacto estrecho del extremo curvo que contiene el transductor con la pared de la vía aérea, y deslizarlo suavemente en zigzag bajo visión ecográfica, hasta localizar y perfilar las estructuras a estudio.

## 6.2. Identificación y registro de las adenopatías/lesiones a estudiar

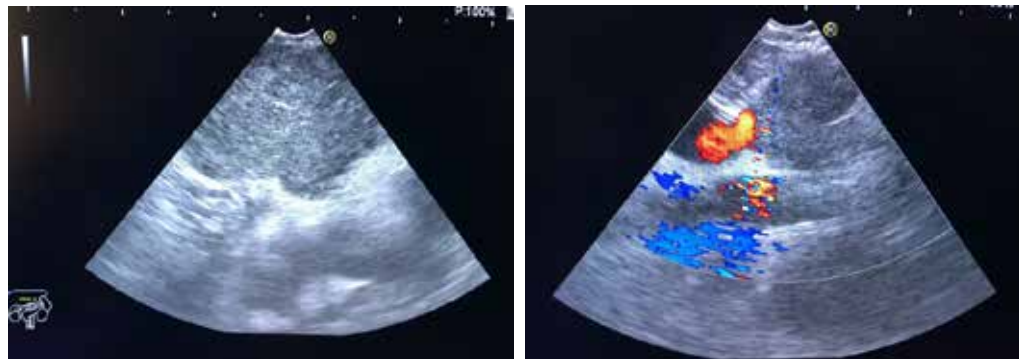
La exploración será más o menos exhaustiva según se trate de un estudio dirigido o sistemático, comenzando con el registro de las adenopatías / lesiones identificadas a estudiar. En concreto se determinará -aplicando el modo B ecográfico- el número de adenopatías por estación ganglionar, su forma, tamaño en los dos ejes, definición de márgenes, ecogenicidad, existencia de estructura hiliar central, áreas de necrosis por coagulación, composición vascular y características elastográficas, si se dispone de dicha función (4).



## TEMA 2. Ecobroncoscopia lineal o ultrasonografía endobronquial lineal. Técnica de realización.

Como se ha comentado se explora en modo brillo (modo B) y también en modo doppler color para identificar las estructuras vasculares adyacentes a los ganglios y la riqueza vascular del estroma, manejando la ganancia en ambos modos y así optimizar las imágenes y la información. Asimismo, se graban digitalmente o en papel fotográfico, para su registro y emisión del informe preceptivo de la exploración. **Figuras 5 y 6.**

Una vez completado este proceso, se confirma el orden de muestreo.



**Figura 5. Adenopatía en modo B.**

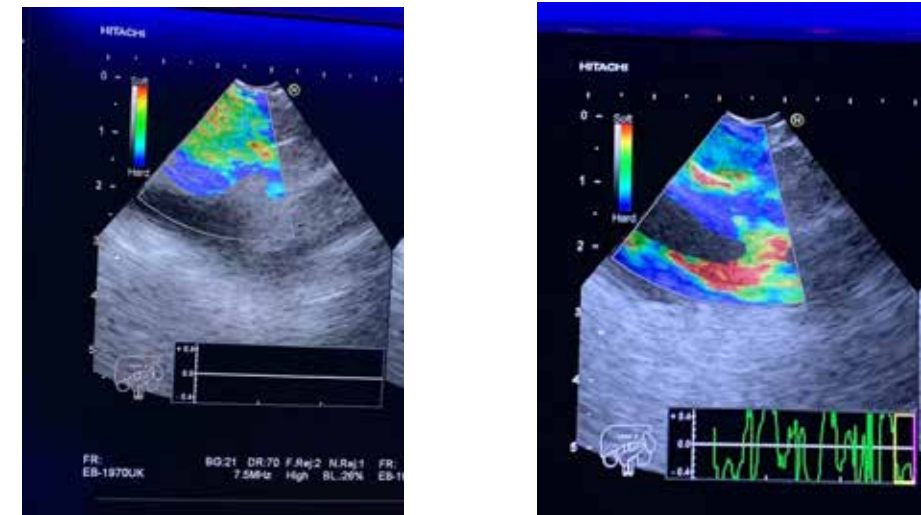
**Figura 6. Adenopatía y estructura vascular en modo doppler.**

### 6.3. Toma de la muestra

Finalizado el proceso de identificación y registro se comienza con las punciones de las adenopatías / lesiones seleccionadas.

En ellas intervienen generalmente dos efectivos -usualmente dos broncoscopistas-, uno maneja el ecobroncoscopio manteniéndolo anclado en la boca del paciente -o entrada de la mascarilla laríngea si se utiliza- con la mano no predominante; con la mano predominante, utilizando la pestaña del mango, une firmemente el transductor a la pared de la vía aérea fijando la adenopatía en la imagen ecográfica para que la punción se realice en el área de mayor diámetro de la misma, a fin de que el barrido en su interior sea el mayor posible optimizando la muestra. A veces se seleccionan otras zonas para obviar áreas de necrosis, intensamente vascularizadas (como la zona subcapsular), o para muestrear otras de mayor riqueza celular según indique el estudio elastográfico. Dicha función determina, mediante un código de color

áreas más duras y menos elásticas por mayor celularidad y, por tanto, con mayor probabilidad de infiltración neoplásica. La coloración, mostrada de forma paralela a la imagen en modo B, es de mayor a menor: azul, verde, rojo. **Figuras 7 y 8.**



**Figuras 7 y 8. Imágenes elastográficas de adenopatías con diferente rigidez, y por tanto riqueza celular.**

El segundo broncoscopista realiza la punción ayudándose de las dos manos; la no predominante sujeta el mango de la aguja anclado en la entrada del canal de trabajo del ecobroncoscopio, o la zona del mismo cercana al anclaje, y con la predominante maneja la parte móvil del mando que es el que transmite el movimiento de avance de la misma.

#### El procedimiento, brevemente reseñado, es:

- Localizada la adenopatía y, manteniendo en su inmediatez el transductor, se aspira para asegurar la limpieza del canal de trabajo. Se mantiene en posición neutra el extremo del broncoscopio perdiendo por tanto momentáneamente la imagen ecográfica.
- En la aguja recién desembalada se retira ligeramente el estilete y ésta se introduce en el canal de trabajo, anclándola en su origen, y asegurándose previamente que la aguja no sobresale en absoluto por la vaina.

- Se avanza delicadamente la vaina hasta comprobar que su extremo sobrepasa pocos milímetros la salida del canal de trabajo, apareciendo en el cuadrante superoexterno de la imagen endoscópica.
- Se fija en el mango de la aguja el anclaje de la vaina.
- Se localiza de nuevo la adenopatía, manteniendo firmemente adherido el transductor a la pared de la vía aérea, y se selecciona el punto de punción calculando la trayectoria de la aguja en su avance (el punto de entrada se indica en la parte superior y externa de la imagen ecográfica con distintas marcas, según el fabricante). Si tenemos la evidencia, por imagen endoscópica, de que la vaina cae justamente sobre un cartílago podemos deslizar ligeramente su extremo para intentar enfrentar un surco intercartilaginoso, siempre que comprobemos por imagen ecográfica que la diana no se ha desplazado de forma sustancial (técnica de Inoue) (5).
- Acto seguido, se introduce firme -pero no bruscamente- la aguja bajo visión ecográfica, generalmente tras fijar el tope de introducción de la misma según el diámetro medido de la adenopatía en el trayecto estimado de punción. Si no penetra adecuadamente, se retira ligeramente para volver a presionar con el émbolo del mango. Si tras varios intentos no se consigue, se intenta de nuevo pero esta vez con un movimiento brusco y firme (“aguijonazo”).
- La dificultad estriba en la existencia de cartílago interpuesto, si no es posible la penetración se debe seleccionar otro punto adyacente, comprobando siempre que la diana siga siendo válida.
- Una vez introducida la aguja en la adenopatía se avanza el estilete para expulsar del extremo de la aguja posibles restos de la pared bronquial; aunque hay autores que no encuentran inconveniente en obviar su uso (6).
- Después se retira por completo el estilete y se conecta la jeringa con el vacío aplicado mediante la aspiración con la llave de paso cerrada, que se abre tras la conexión.
- Con la succión aplicada, se realizan movimientos en vaivén a lo largo de todo el diámetro de la adenopatía, cuidando de no sobrepasar sus límites. En general se realizan de 5 a 15 movimientos completos, aunque pueden ser más o menos en función de la muestra recogida. También se puede aplicar un ligero giro al eje del escopio para abrir el eje de la aguja en cada vaivén, aumentando así el campo muestreado. Con frecuencia, durante el movimiento en vaivén de la

aguja, la muestra hemática llega al cuello de la jeringa; entonces se interrumpe el proceso y dicho material se puede verter directamente en formol o sobre un portaobjetos (**Figura 9**).

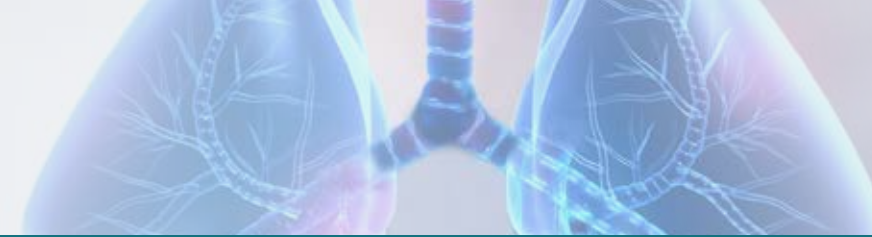
- Realizada la punción, se cierra la llave de paso de la jeringa, se retrae por completo la aguja dentro de la vaina, se fija la misma para asegurarla y que no se mueva en la retirada, y se desacopla del canal de trabajo del ecobroncoscopio.
- Por último el broncoscopista que maneja el ecobroncoscopio comprueba si se ha originado sangrado significativo, aspirando restos hemáticos y secreciones e instilando suero salino para mantener permeable la vía aérea y limpia la cámara; también puede realizar una maniobra endoscópica hemostática presionando durante varios segundos el punto de punción con la superficie convexa del transductor (mejor con el balón ligeramente lleno). La punción suele provocar escaso sangrado, aunque a veces suficiente para dificultar la visión por coagulación hemática en la superficie de la cámara.



**Figura 9. Muestra hemática que ha alcanzado el cuello de la jeringa.**

### 6.4. Cuestiones adicionales

Al margen del procedimiento descrito, aplicado con algunas variaciones (por ejemplo, hay quien prefiere realizar las punciones después de registrar cada estación ganglionar, una a una, y no completar por separado ambos procesos), existen una serie de cuestiones de importancia que pueden influir en la rentabilidad diagnóstica, y efectuarse de forma distinta según los equipos y los centros. Se



han intentado evaluar mediante estudios sistemáticos para establecer guías y recomendaciones por comités de expertos. Entre ellas podemos considerar:

- Tipo de sedación.
- Empleo del balón.
- Tipos de agujas.
- Número de punciones por adenopatías / lesión.
- Empleo, o no, de succión.

### 6.4.1. Tipo de sedación

La ecobroncoscopia es usualmente una exploración más molesta para el paciente que la broncofibroscopia o videobroncoscopia estándar, fundamentalmente por tres razones: introducción oral a través de una férula orofaríngea, necesidad de repetidos momentos de presión en la pared traqueobronquial con el transductor, y punciones múltiples a través de la misma. Además, la duración de la exploración -fundamentalmente en exámenes sistemáticos- es prolongada, pudiendo sobrepasar los 45-50 minutos.

Por tal motivo se realiza bajo sedación consciente, y mejor, bajo sedación profunda; llegando a veces a la anestesia general y ventilación mecánica, si se realiza a través de dispositivos de vía aérea artificial como mascarilla laríngea o, principalmente, tubo oro-traqueal.

En general, para estudiar grandes adenopatías mediante estudios dirigidos con implicación de pocas estaciones ganglionares puede bastar la sedación consciente, muchas veces con fentanilo y midazolam. Para todos los demás supuestos será preferible el empleo de sedación profunda o anestésica con remifentanilo, propofol, a veces dexmedetomidina, ketamina, etc.

En última instancia, la experiencia de las unidades de broncoscopias y neumología intervencionista en la aplicación de sedación con personal específicamente entrenado, o la posibilidad de contar con la colaboración de facultativos anestesistas o intensivistas, es el condicionante principal para elegir el tipo de sedación.

Se ha intentado dilucidar la implicación del nivel de sedación en la eficacia diagnóstica del procedimiento, pero los estudios publicados no han mostrado

diferencias significativas con ambos niveles de sedación, ni tampoco en la tasa de complicaciones achacables al procedimiento; ni incluso, en el nivel de satisfacción de los pacientes (7-10).

### 6.4.2. Empleo del balón

Como la transmisión del sonido se dificulta enormemente por el aire, la interposición de una pequeña cantidad de líquido (preferiblemente agua destilada) entre el transductor ecográfico y la pared de la vía aérea mejora la transmisión y, por lo tanto, la calidad de la imagen ecográfica. Se realiza instilándola en el pequeño capuchón (balón) de látex diseñado a tal uso. Será especialmente útil en la exploración de la vía aérea de mayor calibre como la tráquea y los bronquios principales, especialmente en aquellas estaciones más anguladas en las que el contacto del extremo del ecobroncoscopio - más rigidificado por la introducción de la aguja- está más comprometido y dificulta la transmisión: 4L, 10 R y L.

La cantidad de líquido introducida debe ser suficiente para mejorar la imagen, pero no tanta como para dilatar en exceso el balón facilitando, así, su perforación por la aguja en su avance.

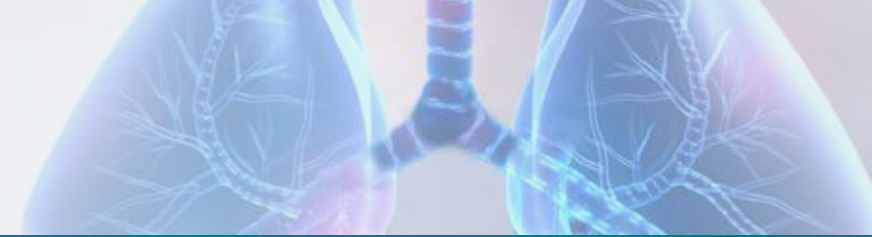
### 6.4.3. Tipos de agujas

El grosor de las agujas usualmente utilizadas es 22 o 21 G, aunque en el mercado existen 25 G de diversos fabricantes, e incluso 19 G de uno de ellos. Se considera que las de mayor grosor (21 y 19 G) pueden suministrar una cantidad de muestra mayor o con estructura histológica mejor preservada, aunque por el contrario también podrían provocar mayor contaminación hemática y, en algunos casos, dificultar en cierta medida la punción. También en esta cuestión los estudios comparativos no han mostrado diferencias significativas en cuanto a rendimiento diagnóstico ni a tasa de complicaciones en relación al estudio de adenopatías metastásicas, al utilizar agujas 21 o 21 G (7, 11, 12).

Generalmente se recomienda utilizar agujas de más grosor cuando la patología sospechada recomiende muestras con mejor preservación del tejido (sarcoidosis o procesos linfoproliferativos) (13,14).

Hasta la fecha, un condicionante importante es la marca del ecobroncoscopio disponible, ya que las agujas 21 o 19 G no están habilitadas para todos ellos.





### 6.4.4. Número de punciones por adenopatía/lesión

En presencia de examen citológico *in situ* para validación de la muestra (ROSE) son suficientes dos muestras con linfocitos. En ausencia de ROSE, es evidente que hay que confrontar dos cuestiones aparentemente antagónicas: necesidad de obtener una muestra suficientemente demostrativa de la adenopatía / lesión a estudiar, y ser operativos con un número punciones que no prolonguen tanto el procedimiento que impidan su realización completa en todas las estaciones necesarias, por intolerancia del paciente o aumento del riesgo de complicaciones. En este sentido, diversos estudios han intentado determinar el número mínimo de punciones por adenopatía, suficientes para asegurar la recogida de una muestra útil (15). Varios meta-análisis han permitido establecer guías y recomendaciones que indican que, en la estadificación del cáncer pulmonar, tres punciones serían las deseables; ante otras sospechas diagnósticas, se deberían aumentar hasta cinco, como número máximo (16).

De hecho, alcanzar este número de tres es la única variable de eficacia demostrada -a diferencia del resto de opciones técnicas- en el estudio del cáncer pulmonar (7,17)

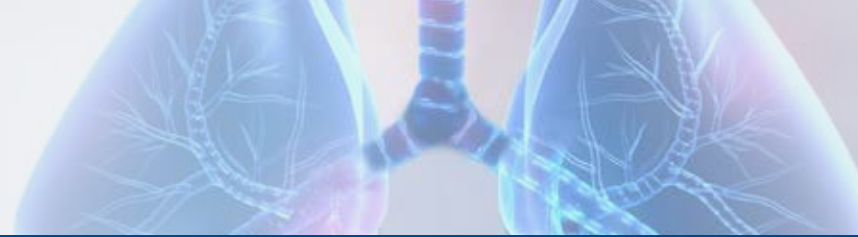
### 6.4.5. Succión, sí o no

La succión, mediante el vacío creado en la jeringa conectada a la aguja, aumenta la cantidad de la muestra recogida al inducir mayor traumatismo en el ganglio; aunque de nuevo, al mismo modo, también facilita el contenido hemático de la misma. Los pocos estudios que han comparado muestras con y sin succión no encontraron diferencias significativas en cuanto a rentabilidad diagnóstica (18).

Por tanto, se recomienda que, si se pretenden muestras poco hemáticas, no se aplique succión si la primera punción ha sido francamente hemática; o si el componente vascular del estroma ganglionar es muy evidente al explorarlo en modo doppler color (7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villar F, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. Arch Bronconeumol 2016;52(Supl 1):2-62
2. De Leyn P, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur J Cardio-Thorac Surg 2014;45:787-798
3. Tournoy KG, et al. Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed lymph node map definition in the seventh edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. J Thorac Oncol 2009;4:1576-1584
4. Fujiwara T, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer. Chest 2010; 138(3):641-647
5. Inoue T, et al. New technique for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to improve diagnostic yield. J Bronchol Intervent Pulmonol 2013;20: 28-32.
6. Scholten EL, et al. Stylet use does not improve diagnostic outcomes in endobronchial ultrasonographic transbronchial needle aspiration. A randomized clinical trial. Chest 2017;151(3):636-642.
7. Wahidi M, et al. Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Chest guideline and expert panel report. Chest 2016; 149(3):816-835.
8. Franzen D, et al. Impact of sedation technique on the diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Endoscopic Ultrasound 2017;6(4):257-264.
9. Aswanetmanee P, et al. The role of sedation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Systematic review. Endoscopic Ultrasound 2016;5(5):300-306.
10. Casal RF, et al. Randomized trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration under general anesthesia versus moderate sedation. Am J Respir Crit Care Med 2015;191(7):796-803.
11. Giri S, et al. Meta-analysis of 21- versus 22-G aspiration needle during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. J Bronchol Intervent Pulmonol 2015;22:107-113.
12. Yarmus LB, et al. Comparison of 21- gauge and 22-gauge aspiration needle in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Chest 2013;143(4):1036-1043.
13. Korrungruang P, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration is useful as at initial procedure for the diagnosis of lymphoma. Respir Investig 2016 Jan;54(1):29-34.
14. Furukawa BS, et al. Diagnosing Hodgkin lymphoma from an endobronchial ultrasound core needle biopsy. J Bronchology Interv Pulmonol. 2016 Oct;23(4):336-339.
15. Lee HS, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. Chest 2008;134:368-374.
16. Roy-Chowdhuri S, et al. Collection and handling of thoracic small biopsy and cytology specimens for ancillary studies. Arch Pathol Lab Med 2020;144:933-958.
17. van der Heijden EHF, et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration 2014;88:500-517.
18. Casal RF, et al. Randomized clinical trial of endobronchial ultrasound needle biopsy with and without aspiration. Chest 2012;142(3):568-573.



### 1. INTRODUCCIÓN

En el diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña, la toma y optimización/gestión de la muestra constituye un paso fundamental. De la calidad y cantidad de la misma dependerá la posibilidad de realizar una aproximación diagnóstica certera, que permita ofrecer al paciente el tratamiento más adecuado y personalizado posible (1). Hasta reciente fecha, los procedimientos tradicionales de obtención de muestra tisular pulmonar (biopsia quirúrgica, biopsia con aguja gruesa transtorácica, etc.) usualmente aseguraban la cantidad y calidad necesarias para efectuar un correcto diagnóstico histológico, predictivo y pronóstico. Sin embargo, dichas metodologías de obtención de especímenes son consideradas cruentas, y en numerosas ocasiones el procedimiento conllevaba un riesgo elevado que se debía asumir. Con la evolución de la medicina, la introducción de técnicas diagnósticas más sofisticadas, y menos invasivas, se gestó un cambio que afectó el diagnóstico de pacientes con neoplasias pulmonares, con procedimientos de alta precisión, pero con el limitante de reducir considerablemente las muestras obtenidas, ya que la mayoría de dichas metodologías utilizan dispositivos de aguja fina (1,2), y son consideradas citológicas.

Si bien, en algunos pacientes la distinción microscópica entre cáncer de célula pequeña y cáncer de célula no pequeña es suficiente para plantear un tratamiento, cada vez se exige ir más allá del diagnóstico morfológico básico, e integrar el diagnóstico molecular y de dianas terapéuticas en el informe final. Teniendo en cuenta que la validación de la gran mayoría de los estudios que incluyen la determinación de alteraciones moleculares ha sido realizada en muestras tisulares, el uso de muestras citológicas constituye un reto, porque plantea dudas sobre la idoneidad de las mismas, además de la limitación en cantidad evidente cuando se compara con sus equivalentes tisulares. Por todo lo antes expuesto, se hace evidente la necesidad de crear estrategias de gestión de la muestra, que permitan salvar estos escollos, para ofrecer al paciente un método de obtención de muestra lo menos invasivo, con el máximo rendimiento diagnóstico microscópico y molecular.

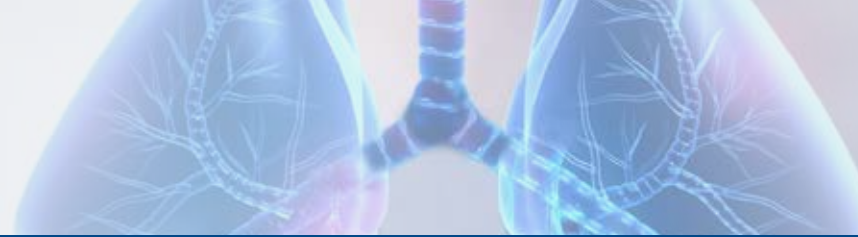
En este nuevo panorama, es imperativo el conocimiento a fondo de las nuevas técnicas y dispositivos de obtención de muestras y sus capacidades, ya que solo así alcanzaremos el mayor rendimiento posible.

### 2. TIPOS DE PROCEDIMIENTOS DE OBTENCIÓN DE MUESTRAS EN NEOPLASIAS PULMONARES

Aunque el enfoque del presente manuscrito (manual) está directamente relacionado con las muestras citológicas, y más específicamente las obtenidas por procedimiento de EBUS, es interesante hacer una mención resumida de los otros tipos de técnicas disponibles, para establecer una comparativa y punto de referencia.

- Procedimientos de obtención de muestra tisular quirúrgicos (toracoscopia, toracotomía, etc.). Usualmente sin limitaciones en la cantidad y la calidad de las muestras, ya que se suele estudiar toda la masa tumoral (o gran parte de ella), lo que permite el diagnóstico histológico, molecular y pronóstico. Necesidad de quirófano, y consumo de insumos. La opción quirúrgica suele estar reservada preferentemente a los pacientes en estadios precoces (en los que a día de hoy no está indicado testar biomarcadores, aunque en un futuro próximo esa indicación puede cambiar).
- Procedimientos de obtención de muestra tisular no quirúrgicos (biopsia con aguja gruesa transtorácica, biopsia con aguja gruesa de partes blandas, etc.). Aunque la muestra es tisular, solo representa una porción de la masa neoplásica. El rendimiento diagnóstico está condicionado al tamaño de la lesión, accesibilidad, etc.
- Procedimientos de obtención de muestras conceptualmente citológicas (citología exfoliativa, punción aspiración con aguja fina, etc.). Metodológicamente suelen ser los menos invasivos (1), en los que el tamaño de la muestra es limitado, por lo que se debe hacer una gestión adecuada de la misma, siempre intentando la formación de bloque celular. Presenta similares limitantes que el procedimiento anterior.

Una diferencia fundamental a destacar es el procesado que sigue cada muestra obtenida por estos procedimientos. Mientras las dos primeras siguen el protocolo básico de fijación en formol e inclusión en parafina, las muestras obtenidas por métodos citológicos no, por lo que suele ser necesaria una validación extra al efectuar técnicas complementarias (como inmunocitoquímica, FISH o molecular) para adaptarlas a las muestras citológicas.



### 3. MUESTRA DE LESIÓN PULMONAR OBTENIDA POR EBUS

El desarrollo de sistemáticas de diagnóstico menos invasivas en el cáncer de pulmón, llevó a la incorporación del EBUS en la práctica clínica habitual, con doble fin, toma de muestra para diagnóstico y estadificación. El porcentaje de pacientes con cáncer de pulmón en el que la muestra es obtenida por EBUS es creciente, llegando a más del 50% en centros especializados (1). Conceptualmente, las agujas utilizadas para la punción de ganglios mediastínicos o lesiones de parénquima pulmonar en el procedimiento de EBUS son citológicas (calibres del 20 al 25) y procesadas como tales. El reto evidente de esta metodología consiste en que dicho procesado permita lograr el mayor rendimiento diagnóstico posible. Es muy importante que el procedimiento de la toma de muestra sea consensuado desde broncoscopia con los facultativos del Servicio de Anatomía Patológica a fin de remitir las muestras con la información clínica completa y del modo más idóneo para su estudio.

El calibre de una de las agujas más utilizadas en el procedimiento de EBUS es de 21G y 22G, y la muestra obtenida con esta aguja puede seguir cuatro vías de procesado fundamentales:

- Realización de extendidos citológicos
- Citología en fase líquida
- Reconversión de la muestra citológica en tisular (realización de bloque celular)
- Almacenado y procesado en fresco.

Aunque tradicionalmente la realización de extendidos citológicos es el método de procesado más utilizado, y con excelentes resultados en personal con experiencia, la sistemática del bloque celular en sus diversas versiones se encuentra en auge, debido sobre todo al rédito extra que aporta en el diagnóstico molecular, aunque se ha demostrado que cualquier tipo de muestra citológica, tanto extensiones fijadas en alcohol como secadas al aire, teñidas o sin teñir, son adecuadas para estudios moleculares (3,4).

#### 3.1. Extendidos citológicos de EBUS

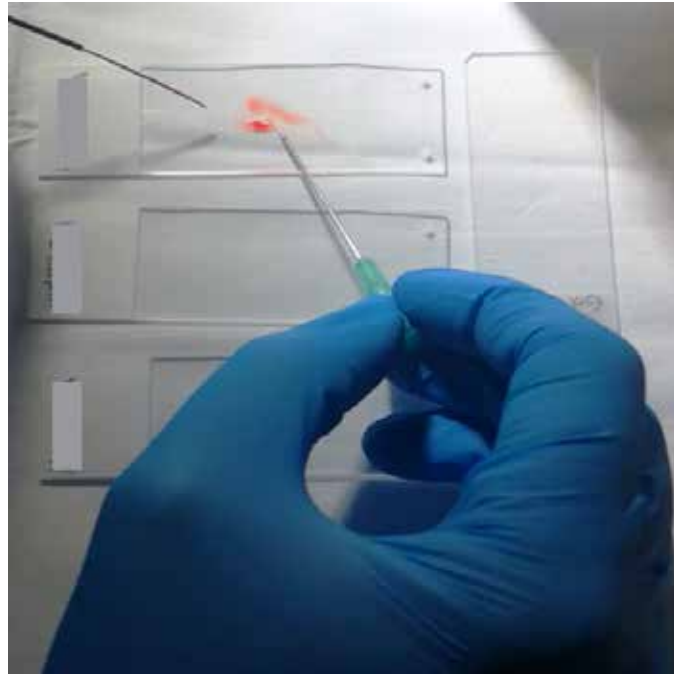
Si bien, uno de los pasos más importantes en la gestión de la muestra es la valoración microscópica inmediata, al no ser siempre una opción disponible, cobran especial

relevancia las primeras etapas del procesado de los extendidos citológicos, para proveer muestras lo más homogéneas posibles, con número adecuado de laminillas disponibles, y sin artefactos de secado, arrastre, aglutinamiento celular, etc., que comprometan la posterior valoración de la muestra. Esta sistemática diagnóstica es la más ampliamente utilizada por los citopatólogos en el diagnóstico de neoplasias pulmonares. A diferencia de las otras metodologías, la primera etapa de su procesado debe hacerse *in situ*, al lado del paciente, y se finaliza en los laboratorios de anatomía patológica. Abarca los siguientes pasos:

*In situ*, en el momento de extracción de la muestra:

- Selección de portaobjetos-laminillas convencionales o preferentemente pre-tratados (que mejoran la adherencia de la celularidad y permiten de ser necesario un mejor procesado de técnicas inmunocitoquímicas) (**Figura 1**).
- Identificación de la muestra en la laminilla.
- Depositar la aguja de EBUS cerca de un extremo de la laminilla, con el bisel de la misma hacia abajo.
- Para verter el contenido de la aguja, en primer lugar, se vuelve a extraer la aguja de la vaina, después se introduce en la misma el estilete- empujando así el material y al final introduciendo aire a presión con una jeringa de 50 o 60 ml, ir sacando la muestra y colocándola encima de la laminilla, hasta hacer un botón de muestra de aproximadamente 5 mm de diámetro, y pasar a la siguiente laminilla si hay exceso de muestra.
- Extendido homogéneo con otra la laminilla (método prensa (6)), para que la muestra quede distribuida en forma de lágrima y para obtener una monocapa de células. En algunos casos, con agujas de EBUS de calibre más grueso, se pueden obtener “mini muestras tisulares”, cuyo procesado en extendidos citológicos no es conveniente al ser fragmentos tridimensionales, y en estos casos podríamos hacer uso de la metodología de bloque celular que se explica posteriormente (2).
- Fijación en seco y en alcohol (para valoración inmediata o ulterior procesado).
- Tinción inmediata para valoración microscópica *in situ* (*Diff Quik*, etc.) si está disponible el citopatólogo o citotécnico (**Figura 2**). Esta tinción se puede realizar en menos de tres minutos y permite determinar si la muestra es representativa, limitar el número de pases, y gestionar la muestra según la sospecha preliminar.





**Figura 1. Elección del tipo de portaobjetos.**

Portaobjetos pretratados con carga negativa para aumentar la adherencia celular a la superficie, especialmente útiles para la realización de técnicas inmunocitoquímicas.



**Figura 2. Extendido citológico convencional**

Tinción rápida de *Diff Quik* para la valoración microscópica inmediata de la muestra de EBUS.

En el laboratorio de anatomía patológica:

- Procesado de las laminillas fijadas en seco o en alcohol.
- Tinción para valoración microscópica permanente (Papanicolaou, Hematoxilina Eosina, Giemsa, etc.).
- Selección de laminillas (previamente teñidas o no) para realización de técnicas inmunocitoquímicas.
- Selección de laminillas para estudio molecular (PCR, FISH, NGS, etc.) (5).

### 3.2. Citología en fase líquida de muestras de EBUS

El desarrollo inicial de la citología líquida estuvo limitado a las muestras de citologías cérvico – vaginales. Sin embargo, actualmente ya existen varias marcas comerciales (Hologic, Becton Dickinson, etc.) en las cuales existen estudios de validación de muestras citológicas de EBUS (6) and the available evidence was discussed among the authors. The evidence suggests that at least one air-dried and one alcohol-fixed slide should be prepared from each lymph node pass. The remaining material should be utilized for microbiological analysis (in saline. Aunque está sistemática de trabajo no fue desarrollada inicialmente para muestras no ginecológicas, siguiendo las modificaciones pertinentes a los protocolos de cada casa comercial, para adaptarlas a este nuevo uso, se puede alcanzar un rendimiento diagnóstico adecuado. En determinados contextos laborales la elección de este método de procesado puede ser beneficiosa, como cuando no se puede realizar la valoración microscópica inmediata, o en muestras con elementos de oscurecimiento como especímenes hemorrágicos. A continuación, se citan algunas de las características más relevantes a tener en cuenta:

- Se debe depositar la muestra de EBUS directamente en el medio líquido específico de cada casa comercial (evitar diluir la muestra con otro líquido [suero fisiológico, agua, etc.]). El conservante permite almacenar la muestra para su ulterior procesado.
- A diferencia de los extendidos citológicos, que se hacen inmediatamente, el tiempo de la técnica aumenta (hasta 24 horas).
- En cada una de las laminillas la distribución celular se considera homogénea, con la posibilidad disponer de varias muestras para valoración morfológica microscópica y técnicas complementarias.

- Imposibilidad de saber la calidad de la muestra hasta el procesado final. A pesar de que es uno de los métodos de elección en ausencia de la valoración microscópica inmediata, la validez de la muestra está condicionada a un procedimiento de obtención adecuado.
- La implementación de esta metodología incrementa el costo del proceso diagnóstico.

Seguramente el aporte más importante de los mencionados de la citología en medio líquido de muestras de EBUS lo constituye la homogenización del espécimen, y si éste es válido, la posibilidad de disponer de un número elevado de laminillas para estudios adicionales.

### 3.3. Reconversión de la muestra citológica en tisular. Bloques celulares de muestras de EBUS

La metodología de procesado de la muestra mediante bloque celular, llamado “mini biopsia” por algunos autores (6) surgió como alternativa para transformar una muestra citológica en su equivalente tisular, con rendimiento diagnóstico similar. Las primeras referencias a esta metodología de trabajo se remontan a finales XIX (7), si bien la normalización de su uso y auge en muestras procedentes de EBUS es relativamente reciente. En la literatura científica se establece un amplio rango de sensibilidad de esta técnica, que va desde el 44% (8) hasta un 90% (7). En lo que sí parece haber consenso es que cuando el bloque celular tiene celularidad valorable, aumenta la precisión diagnóstica en un 10-15%, con un nivel III de evidencia científica (6). Seguramente detrás de este aumento de la precisión diagnóstica en muestras de EBUS está la información adicional que aportan los bloques celulares, tanto en morfología – arquitectura, como en la realización de técnicas complementarias (2).

A diferencia de las muestras tisulares, en las cuales la metodología de procesado está universalmente estandarizada (con escasas variaciones en los protocolos de fijado, inclusión, concentración de reactivos, tiempo, etc.), existe una amplia diversidad de sistemáticas de elaboración de bloques celulares, a la que frecuentemente se suman numerosas modificaciones propias de cada centro hospitalario, por lo que su estandarización se presenta como una quimera.

Los factores externos que condicionan el rendimiento del bloque celular de la muestra de EBUS en el diagnóstico de neoplasias pulmonares (1,7) son:

- Naturaleza de la lesión: en el caso de que la diana a muestrear por EBUS sea una lesión fibrótica, necrótica, hemorrágica, muy pequeña, etc., la cantidad de celularidad tumoral podría verse comprometida. Esta limitación podría solventarse con la implementación de la valoración microscópica inmediata y/o el muestreo de diversas zonas de una misma lesión u otra diana.
- Tamaño de la aguja de EBUS: aunque conceptualmente con agujas de calibres más grandes se obtiene más muestra, también aumenta la posibilidad de romper vasos capilares y contaminar la muestra con sangre periférica. Esta problemática se puede resolver con el cambio del calibre de la aguja, o con la adición de hemolíticos a la muestra.
- Método de aspiración: dependiendo si es capilaridad, succión seca o húmeda, la muestra podría ser escasa, o muy contaminada por sangre. En un primer pase se podrían establecer las características macroscópicas de la muestra, y en un segundo pase adaptar al mejor método de succión.
- Número de pases exclusivos para la preparación del bloque celular: si se destina al menos un pase completamente para la elaboración del bloque celular, es esperable que la calidad – cantidad de la muestra aumente (condicionado la valoración microscópica previa).

Existen varios medios principales que se utilizan para recoger inmediatamente la muestra de EBUS destinada a la elaboración de bloque celular, y que también condicionan su rentabilidad (6):

- Suero fisiológico: es el conservante de elección, cuando la aproximación diagnóstica clínico – radiológica es ambigua, ya que ulterior a la primera valoración microscópica permite flexibilidad a la hora de gestionar la muestra para elaboración de bloque celular, o cultivo microbiológico, o análisis por citometría de flujo, etc. El limitante es que, aunque esté refrigerado, la integridad de la celularidad se compromete en pocas horas.
- Alcohol al 95%: tiene función de fijador además de servir como líquido conservante. Es uno de los más utilizados. A favor de su uso se encuentra que permite mantener la estabilidad de los ácidos nucleicos, lo que facilita la determinación de técnicas moleculares como PCR o secuenciación masiva. En detrimento identificamos problemas en la realización de técnicas inmunohistoquímicas, ya que parece que interfiere en la capacidad antigénica de las células del bloque celular.

- Formol al 10%: siendo el fijador universalmente usado en muestras tisulares, también se utiliza como conservante y fijador en las muestras obtenidas por EBUS. Al ser considerado un agente cancerígeno, su uso fuera del laboratorio de Anatomía Patológica debería ser limitado, por lo que el vertido de la muestra en botes convencionales conviene hacerlo bajo campanas con aspiración (usualmente no disponibles en la sala de EBUS), o botes especiales con sello de formol, que se rompe y vuelca al tampón de lavado cuando se cierra herméticamente el recipiente. La ventaja de trabajar con formol es que las técnicas de tinción e inmunohistoquímicas están estandarizadas para este fijador. Sin embargo, la degradación que sufre el ADN bajo su acción condiciona los resultados de técnicas moleculares, sobretodo en muestras pequeñas, y con poca carga tumoral (como las de bloques celulares),.
- Existen otros medios conservantes cuyas indicaciones son más específicas, como soluciones de cultivo de células (RPMI), Tranfix®, etc cuyo uso está supeditado a una aproximación diagnóstica microscópica previa.

### 3.3.1. Tipos y procedimientos de elaboración de bloque celular en muestra de EBUS

Aunque en las publicaciones científicas están documentados hasta 10 métodos de elaboración de bloques celulares, todos ellos comparten tres pasos básicos (6):

1. Obtención de la muestra.
2. Fijación.
3. Elaboración del pellet/coágulo.

El tercer paso en la elaboración del bloque celular a su vez discrimina los métodos en:

- Tipo de método de concentración utilizado:
  - Filtrado.
  - Sedimentación.
  - Centrifugación: el más utilizado (600 g por 10 minutos o a 1300 g por 5 minutos [6,9]).
  - De manera general, después del método de concentración empleado, se decanta el sobrenadante, y el botón celular – pellet resultante se reserva y/o marca (por ejemplo con hematoxilina) hasta el siguiente paso.

- Tipo de aglutinante celular (7,8):
  - Agar.
  - Trombina – plasma.

El paso final del procesado de una muestra de bloque celular es idéntico a las muestras tisulares.

### 3.3.2. Clasificación de los bloques celulares (9)

- Basados en gel (gelatina, agar, HistoGel).
- Basados en coagulación (mecanismos químicos y coagulación enzimática).
- Métodos de soporte preformado (bolsa de celodión, moldes de espuma de gelatina, etc.).
- Métodos automatizados (Cellient).
- Métodos de bloque celular de muestras previamente procesadas (como extendidos citológicos ya teñidos).
- Métodos mixtos (HistoGel más bolsa de colodión).

Según la bibliografía revisada, los métodos basados en gel y coagulación son los más utilizados, y juntos suponen un 60%, por lo que haremos una descripción de los más representativos por ser los más usados (10).

#### 3.3.2.1. Basados en gel

Son de los más usados Su metodología fundamental se basa en el uso de un material gelatinoso (agar o gelatina) en el que suspender el material celular obtenido. Aunque existen preparados ya comercializados como el HistoGel, muchos de ellos son formulas caseras de cada centro hospitalario, por lo que su estandarización es complicada. Esta sistemática de trabajo es ideal cuando existen “mini muestras tisulares”. El pellet obtenido tras el método de concentración se mezcla y resuspende en el material escogido, sea agar o gelatina. La mayoría de los autores citan como desventajas principales de este método:



- La limitada rentabilidad cuando se trata de muestras celulares escasas. La mezcla de las células en el material gelatinoso puede ser no uniforme, por lo que el componente celular puede hallarse en diversos niveles del bloque. Como solución se propone homogenización de la muestra con agitación, vórtex, o el uso ya mencionado de marcadores como la hematoxilina (8).
- Es necesario mantener el gel a una temperatura constante (usualmente superior a los 50°C) para que no se solidifique, que requiere atención constante y un personal capacitado para este tipo de técnicas (7).

Una ventaja de este método es que, a excepción de los medios comercializados, su coste suele ser barato, y toleran tanto el uso de alcoholes como formol como conservantes previos, por lo que la interferencia en la realización de técnicas complementarias se puede controlar/prever (9).

### 3.3.2.2. Basados en coagulación

Aunque son varios los métodos de coagulación por mecanismos químicos (albumina de huevo – alcohol, alginato cálcico, picrato, etc.), los métodos de coagulación enzimática con la utilización de plasma – fibrinógeno – trombina son los más conocidos (8,9).

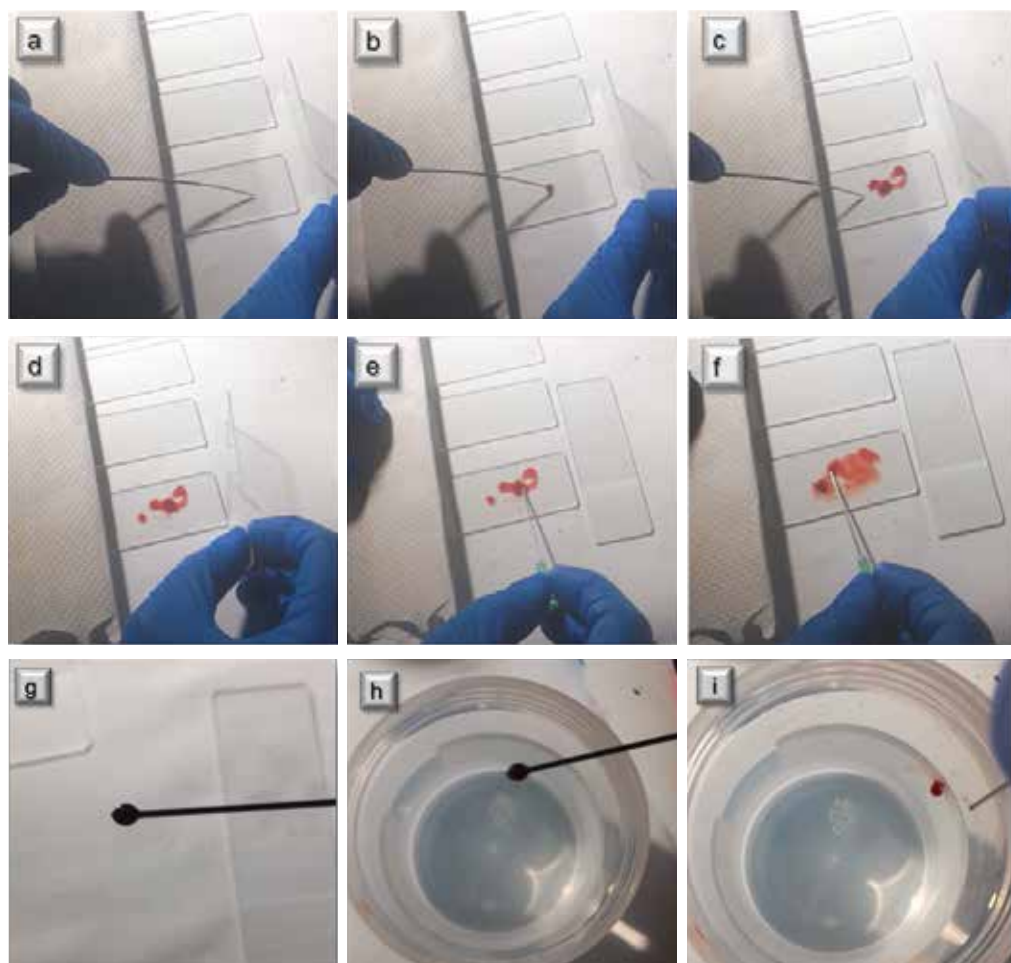
Es el método que mejor conserva la morfología celular, con adecuados resultados de las técnicas diagnósticas complementarias (6). El botón celular obtenido posterior a la centrifugación se resuspende en plasma – trombina, lo que permite un aglutinado que solidifica la muestra, que posteriormente se incluye en parafina, y sigue el procesado rutinario de los especímenes tisulares. Entre los limitantes de este método podemos mencionar:

- Al igual que los métodos en base de gel, la distribución de la muestra puede ser heterogénea, lo que obliga a buscar soluciones como las antes descritas.
- La conservación de la trombina puede ser un problema. En los casos en los que se dispone de una trombina vieja o caducada, las propiedades aglutinantes pueden perderse.
- Uno de los principales inconvenientes es que, al tratarse de una sustancia conseguida de un donante humano, existe el riesgo de contaminación cruzada con ácidos nucleicos del donante. Este limitante cobra especial interés cuando es necesario determinar alteraciones moleculares (como la mutación en *EGFR*)

con tecnología de reacción en cadena de polimerasa, secuenciación masiva o relacionada (8).

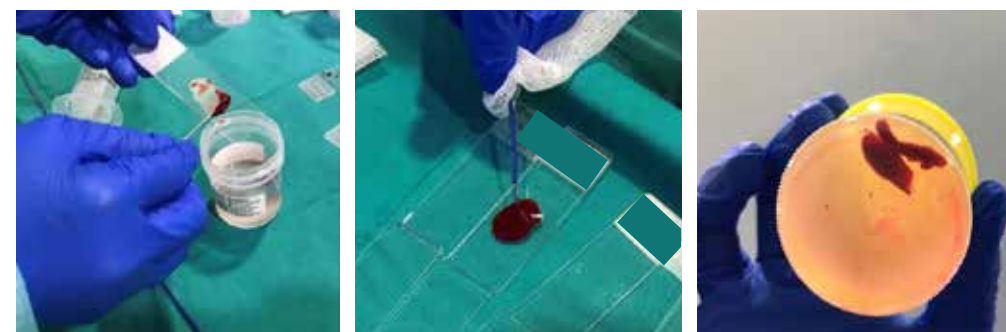
El conservante previo puede ser en base alcohólica o formol, con las mismas consideraciones para cada uno de ellos. El método de coagulación con plasma – trombina es considerado adecuado cuando las muestras tienen alta densidad celular, por lo que de ser posible debería verificarse la misma con valoración microscópica inmediata. Al ser barato, relativamente rápido y sencillo, su implementación está ampliamente extendida (8,9).

Existen modificaciones al método de plasma – trombina, que lo que buscan es simplificar dicha sistemática de trabajo siendo de las más utilizadas en los gabinetes de endoscopia. La punción aspiración con aguja fina mediante EBUS implica no solo el muestreo exclusivo del parénquima ganglionar o lesión tumoral, sino “contaminación” con estructuras como el epitelio bronquial, el estroma y el contenido de pequeños capilares. Más allá de considerar la contaminación como un factor perjudicial, lo que se pretende es aprovechar las propiedades coagulativas inherentes de la sangre para aglutinar la muestra (8). Precisamente como parte de esa contaminación, la muestra citológica termina con factores de coagulación de la sangre periférica que se activan de forma natural, como parte del proceso reparativo incipiente posterior a la punción (en muchas muestras de EBUS la presencia de “sangre contaminante” es inevitable, sobre todo cuando se utilizan agujas de mayor calibre). La inevitable ruptura de pequeños capilares mezcla la muestra con sangre periférica, y al depositarla sobre un portaobjetos acaba por concentrarse en un pequeño coágulo, sin que sea necesaria su manipulación (**Figura 3**). En algunos casos, para acelerar el proceso de formación del coágulo, se puede utilizar una aguja hipodérmica estéril para agitar suavemente la muestra (**Figura 4**). Una adaptación de la metodología de trabajo “*touch imprint cytology*” podría permitir la validación de la muestra *in situ*. Siempre que sea posible, es recomendable que el operador encargado de realizar todo el procedimiento (sea un citopatólogo o un citotécnico) conozca la metodología de trabajo y optimice los recursos. A esta técnica modificada se la ha denominado “Bloque celular por auto-coagulación” (8) o “Coágulo *de novo*” (9)



**Figura 3. Metodología de bloque celular por autocoagulación o coágulo de novo.**

**a:** bisel de la aguja de EBUS hacia abajo de ser posible, y para asegurarnos que la muestra no vaya a salir expelida violentamente, colocamos otro portaobjeto en frente de la aguja. **b, c y d:** salida controlada de la muestra de EBUS, depositada en el portaobjeto en pequeños cúmulos que forma el coágulo hemático. **e y f:** con ayuda de una aguja hipodérmica se acelera la formación del coágulo, y se extiende la muestra sobre el portaobjeto. **g:** con una aguja hipodérmica estéril se “rescata” el pequeño coágulo hemático formado sobre el portaobjeto. **h e i:** se procede a depositar con cuidado la muestra en un bote con un medio líquido específico (buffer), que luego se cerrará herméticamente, rompiendo el sello de formol.



**Figura 4. Metodología de bloque celular por autocoagulación o coágulo de novo con aguja hipodérmica estéril.**

**a:** Formación de bloque celular a partir del coágulo hemático. Se deposita el material formando un agregado hemático sobre el porta. **b:** Con la ayuda de una aguja se agrupa y se acaba vertiendo a un recipiente con formol para su fijación. **c:** Imagen del material agregado en formol.

En caso de querer empezar dando prioridad al bloque celular la manera de proceder será la siguiente: depositar gota a gota el material de la aguja de EBUS sobre un portaobjeto hasta conformar un cúmulo (coágulo) hemático o grumo en forma de montículo; tras varios segundos con una aguja hipodérmica estéril se le ayuda a adquirir una morfología más agrupada (11,12). Finalmente se desplaza a un recipiente con alcohol o formol (preferible) para su fijación.

También se puede colocar la muestra directamente de la aguja en el medio de conservación dejándola caer en el interior del medio de manera lenta y controlada (**Figura 5**).



**Figura 5. Bloque celular obtenido mediante EBUS con aguja de 21G y vertido directo en formol.**

Entre las ventajas de este método modificado podemos nombrar:

- Mayor simplicidad del método. En algunos casos, ni siquiera se realiza concentración de la muestra, por lo que el coágulo de EBUS se fija en formol o alcohol, e inmediatamente se incluye en parafina, lo que no ofrece mayor dificultad técnica que la de coger la muestra del medio de fijación.
- Mejor conservación de la arquitectura. Al tratarse de una muestra aglutinada por medios naturales, la poca arquitectura remanente se conserva, y facilita la identificación de patrones (acinar, sólido, papilar, etc.)
- Ausencia de contaminación cruzada. No se utilizan componentes de donantes. No existe más contaminación que la propia encontrada en la sangre periférica del paciente, por lo que resulta en una muestra apropiada para determinación de alteraciones moleculares.
- La inclusión directa en formol y posterior procesado usual que el de muestras tisulares, hace que la determinación de técnicas inmunocitoquímicas sobre el bloque celular esté estandarizada, con resultados validados.

Innegablemente, la aparente sencillez de esta metodología de trabajo, que minimiza la manipulación de la muestra, la utilización de reactivos y abarata los costes, presumiblemente posibilitará una mejor homogenización / estandarización del procedimiento.

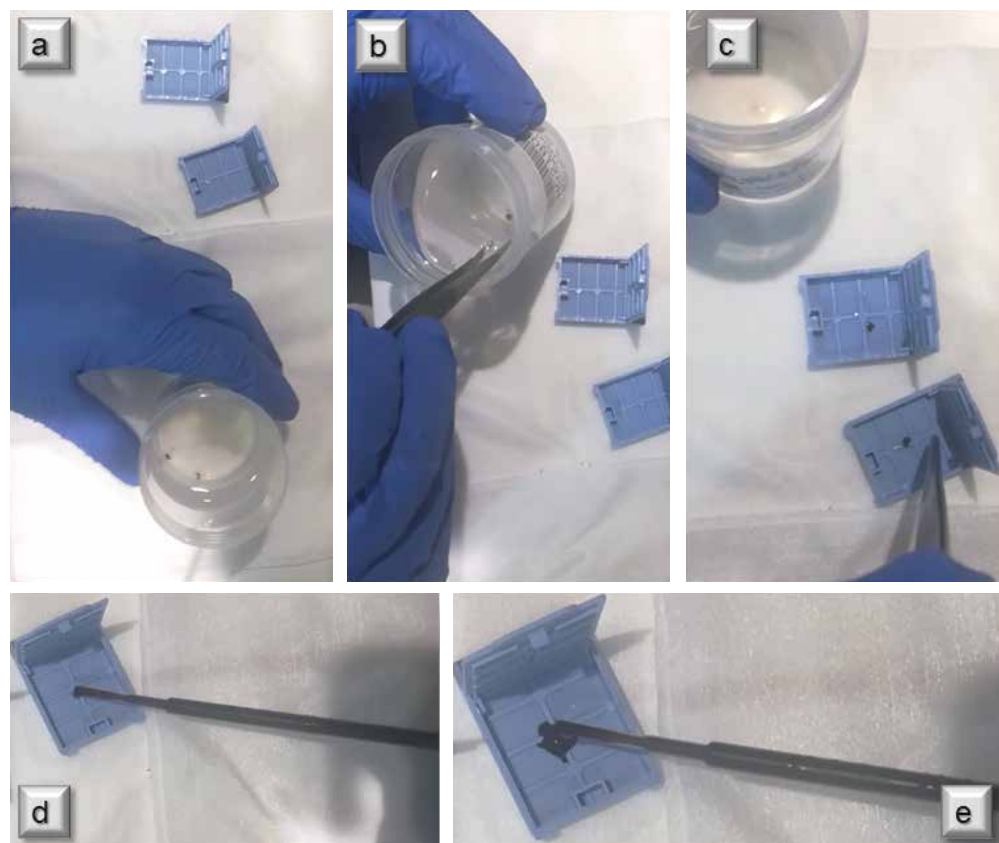
Sin embargo, como toda técnica, podemos identificar puntos débiles:

- Su rentabilidad diagnóstica es buena en muestras de EBUS normo o hipercelulares, pero en especímenes hipocelulares aumenta el porcentaje de bloques no valorables. La valoración microscópica inmediata podría solventar este problema.
- En muestras con escaso componente hemorrágico, la formación del coágulo se reduce o no se produce, por lo que tendría que optarse por otro método de coagulación o técnica.
- Se cuestiona la reproducibilidad. Existe mucha variabilidad ligada a la carga celular de cada muestra, por lo que los resultados de los estudios han sido dispares (9).

Ya en el servicio de Anatomía Patológica, y después de 2 a 6 horas de fijación en formol se procede a manipular la muestra bajo campana de bioseguridad.

Usualmente los fragmentos de coágulos de EBUS son pequeños y friables. Es por ello que deben manipularse con cuidado para evitar la pérdida del material, y la alteración de la arquitectura tisular remanente (**Figura 6**). En caso de muestras muy pequeñas se recomienda escoger cápsulas de inclusión con una rejilla con agujeros subcentimétricos para evitar la pérdida del material o añadir esponjas especiales entre el material para retenerlo durante el procesamiento. A la vez, para facilitar la identificación de la misma cuando se realizan los bloques de parafina y los cortes histológicos, se puede utilizar una pipeta pasteur cargada con hematoxilina u otro colorante para teñirla. En términos generales se opta por incluir todo en una sola cápsula cuando se cuenta con metodologías diagnósticas integrales como secuenciación masiva. En caso contrario (y de manera más frecuente), se distribuye la muestra en dos o más cápsulas, con el fin de evitar el agotamiento de la misma por seriado repetitivo ante la necesidad de múltiples cortes para por ejemplo inmunohistoquímica.





**Figura 6. Manipulación de la muestra en Anatomía Patológica.**

**a:** apertura del recipiente de la muestra e identificación de los fragmentos. **b y c:** con una pinza se procede a depositar los fragmentos en las cápsulas. **d y e:** Uso de pipeta pasteur cargada con Hematoxilina u otro colorante para mejorar su visibilidad.

### 3.3.2.3. Otros métodos de elaboración de bloques celulares

Como la diversidad de los métodos de elaboración de bloques celulares es grande, nos limitamos a describir las características más sobresalientes de algunos de ellos.

En muestras con escasa carga celular, la utilización de la metodología de bloque celular con soporte preformado permite circunscribir la localización del espécimen a un área limitada, lo que facilita su procesado y posterior evaluación, con la desventaja de que su coste suele ser elevado y la técnica de realización laboriosa.

Los métodos de elaboración de bloque celular automatizados (como el Cellient) aportan el beneficio evidente de la estandarización del procedimiento, eliminando los factores variables de las otras sistemáticas de trabajo. El tiempo de procesado del bloque celular automático es de 45 minutos aproximadamente, en contraposición de las casi 24 horas de elaboración que se atribuyen al bloque celular manual. La restricción en su uso es debido al coste elevado en la adquisición de dispositivo y los reactivos (9,13).

Como alternativa a los casos en los que solo se cuenta con extendidos citológicos ya procesados y teñidos, en los que se observan fragmentos tridimensionales, se pueden raspar los extendidos para reconvertir la muestra a bloque celular. El protocolo de elaboración es complejo, puede haber fenómeno de aplastamiento celular, existen interferencias en la realización de técnicas complementarias y se pierde el extendido citológico diagnóstico.

Los métodos mixtos, además de las indicaciones específicas de cada uno de ellos por separados, añaden la dificultad de la elaboración en conjunto.

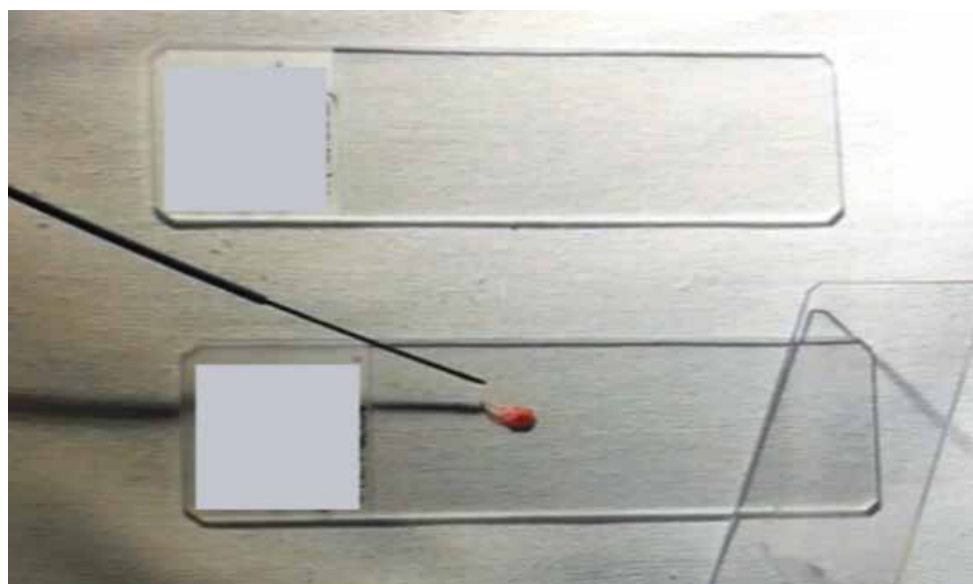
### 3.3.3. Otras ventajas y elección del método de elaboración del bloque celular

La localización circunscrita de la celularidad en el bloque celular, permite entre otras cosas un mejor escaneo para la digitalización de la laminilla (difícil de realizar en extendidos citológicos convencionales) o la selección de áreas específicas para efectuar estudios que ameriten enriquecimiento celular por microdissección (o microarrays), o simplemente el archivo y conservación prolongado de la muestra.

Teniendo en cuenta la descripción de los procedimientos de elaboración de bloques celulares, existen muchos factores a la hora de escoger el método que consideraríamos más idóneo. Ningún método es infalible, y la rentabilidad diagnóstica del bloque celular está vinculada en un primer momento a la disponibilidad de recursos e insumos, y a la formación del personal facultativo y no facultativo. Habiendo cubierto los anteriores requerimientos, la elección del método dependerá de las preferencias del lugar de trabajo, la naturaleza de la muestra, el tipo de conservante utilizado, la carga celular de la muestra, la presencia de elementos contaminantes en la muestra, etc. La carga celular parece ser uno de los condicionantes más importante. Conceptualmente, no se puede realizar valoración inmediata del material destinado a bloque celular. Sin embargo, una modificación extra añadida al método de autocoagulación podría solucionar este obstáculo. Al



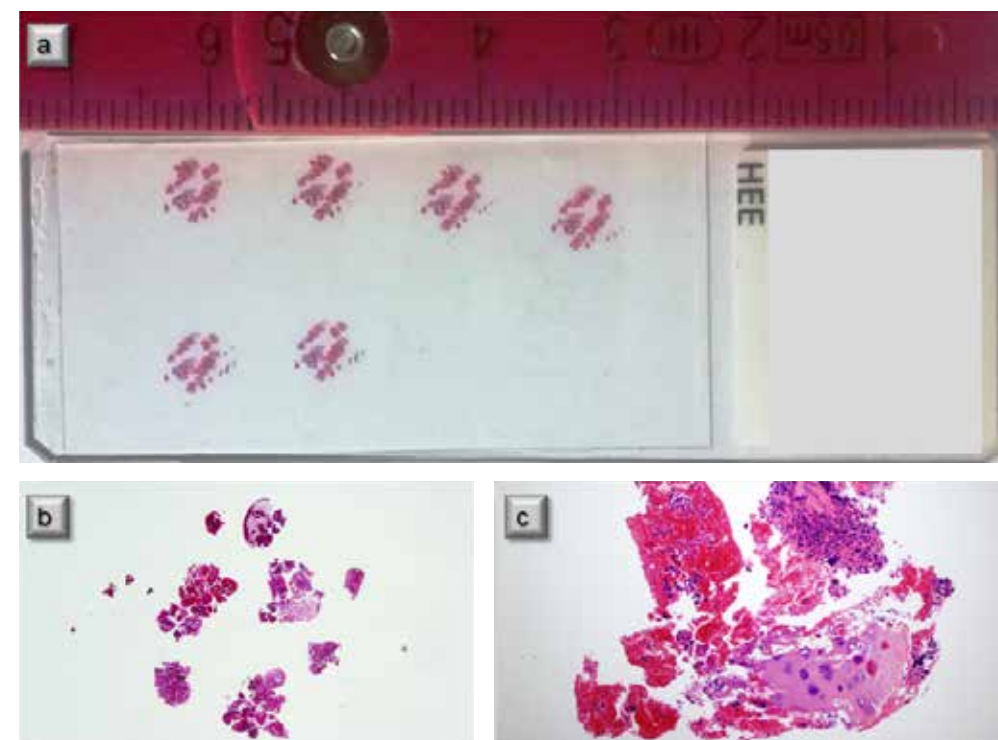
igual que la metodología conocida como “*touch imprint cytology*” (14) utilizada en la valoración microscópica inmediata de las biopsias con aguja gruesa (1), el coágulo de EBUS que se deposita sobre una laminilla puede deslizarse sobre la misma, con el objetivo de desprender células, que se adhieran a la superficie de la laminilla (Figura 7). Acto seguido se rescata el coágulo remanente, se deposita en un medio conservante (preferiblemente solución fisiológica, por su mayor versatilidad), y se realiza una tinción rápida de la laminilla. La evaluación microscópica inmediata, aunque no será exacta (porque la aglutinación y desprendimiento celular tienen cierto grado de variabilidad), permitirá una aproximación indirecta al conocimiento de la densidad celular del coágulo, y así poder elegir la mejor metodología que se adapte a los hallazgos observados.



**Figura 7. Valoración inmediata de la representatividad de la muestra de bloque celular - coágulo de EBUS.**

a: Muestra de adenopatía mediastínica obtenida por EBUS, en la que se observa escaso componente hemático contaminante. Mediante la metodología de *touch imprint cytology*, algunas de las células del coágulo de EBUS se adhieren al portaobjeto. b: Tinción rápida de *Diff Quik* para verificar la idoneidad de la muestra obtenida.

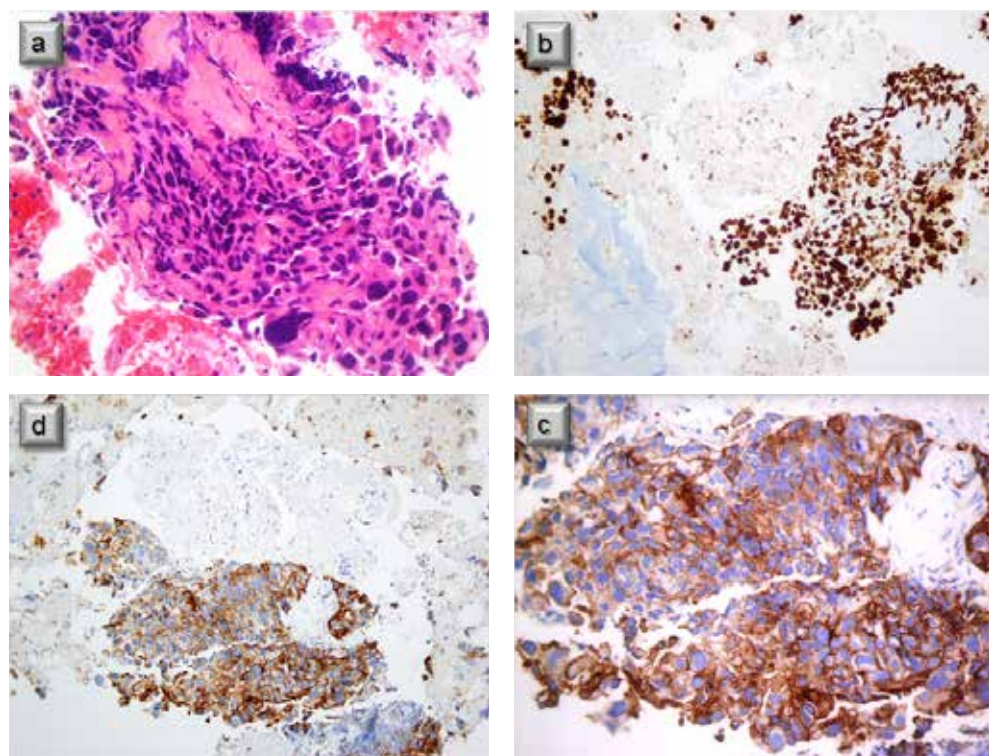
Finalmente, la recomendación más lógica es la realización del método del bloque celular con el que el operador haya obtenido mayor rentabilidad (Figuras 8 y 9).



**Figura 8. Corte de bloque de parafina de bloque celular - coágulo de EBUS.**

a: portaobjeto con varios cortes de bloque celular fijado en formol - coágulo de EBUS, teñido con hematoxilina eosina. b y c: imágenes macro - microscópicas en las que se observan los restos hemáticos y tejidos blandos con representación de ganglio linfático de mediastino, cartílago y celularidad metastásica de neoplasia pulmonar.





**Figura 9. Muestra de EBUS procesada mediante bloque celular.**

**a:** imagen microscópica de muestra de bloque celular teñida con hematoxilina eosina de metástasis de un cáncer de célula no pequeña con patrón sólido en ganglio linfático mediastínico. **b:** se realizó la técnica inmunocitoquímica Factor de Transcripción Tiroideo (TTF1), con tinción positiva en los núcleos de las células neoplásicas, por lo que se trata de una metástasis de cáncer de célula no pequeña a favor de adenocarcinoma. **c y d:** como se trataba de un estadio avanzado de cáncer de pulmón, era mandatorio realizar la determinación de dianas terapéuticas. La tinción de membrana con PD-L1 (clon 22C3) fue positiva en casi la totalidad de las células tumorales.

#### 3.4. Control del riesgo biológico/contaminación de las muestras obtenidas por EBU

Aunque es mínimamente invasivo, el procedimiento de EBUS es considerado de alto riesgo contaminante debido a la producción de aerosoles, ya sea por el reflejo tusígeno del paciente, o al momento de procesar la muestra para extendidos citológicos y/o bloque celular. Este riesgo cobra especial relevancia en el contexto de la actual pandemia de SARS-COV-2. En el escenario ideal, al menos la manipulación de la muestra debería realizarse en campanas con presión negativa, aunque como

ya comentamos, infrecuentemente se encuentran disponibles en las salas de EBUS. Para intentar paliar este problema se propone seguir precauciones universales de protección (mascarillas adecuadas, guantes, etc.), manipulación rápida de la muestra, con depósito inmediato en los medios de fijación/conservación (que actuarían como neutralizantes), y siempre que sea posible, la determinación previa del virus por PCR como se mencionó en la *check list*.

#### 4. EVALUACIÓN MICROSCÓPICA IN SITU (ROSE) DE LA MUESTRA DE EBUS Y TOMA DE DECISIONES

##### 4.1. Diagnóstico preliminar en ROSE

El flujo básico del ROSE empieza con la preparación de una extensión directa sobre un porta (mejor si es un porta cargado positivamente) para someterlo a una tinción rápida y pasarlo a su evaluación por el personal de Citopatología, ya sea mediante un microscopio estando en la misma sala (*on-site*) o bien estando en otra estancia y viendo las imágenes en tiempo real usando telepatología (1).

El personal de Citopatología implicado en estos procesos es variable según la disposición que haya en los centros y podría quedar representado en las siguientes situaciones en las que preferiblemente el patólogo es quien interpreta las preparaciones, aunque un citotécnico experto puede también realizar esa función de valoración del material en el ROSE con unas tasas de concordancia con el patólogo excelentes (15):

- Patólogo in situ en la misma estancia (comunicación presencial).
- Patólogo en estancia diferente (comunicación telefónica).
- Telepatología: Citotécnico *in situ* con *streaming* para el patólogo.

La técnica de ROSE se recomienda para valorar la cantidad y calidad de la muestra, dar un diagnóstico preliminar del caso y para tomar decisiones en la siguiente gestión de ésta, asegurando poder realizar estudios moleculares en caso de malignidad (16). La utilización de la técnica ROSE en si no mejora el rendimiento diagnóstico general, pero si puede disminuir tanto el número de pases requeridos por paciente como la necesidad de otros procedimientos broncoscopicos (1,17). Un pase es considerado la entrada y salida de la aguja tras haberse realizado de 5 a 15 movimientos de aspiración en el interior del ganglio (16).



Cuando la técnica ROSE no es posible se deben realizar un mínimo de 3 a un máximo de 5 pases para garantizar una adecuada muestra.

Las principales categorías diagnósticas que se dan en un ROSE para la valoración de adenopatías son:

### 4.1.1. Muestra insatisfactoria para evaluación

Esta categoría se da cuando no hay material diagnóstico ni fragmentos de centros germinales o hay presencia de contaminación bronquial o problemas técnicos que impiden la buena visualización (18).

### 4.1.2. Muestra adecuada y negativa para malignidad

Los criterios de si la muestra es valorable cuando no hay un diagnóstico etiológico concreto están descritos en los criterios de Minnesota (19) y los de Nueva York (20), en los que se considera muestra adecuada cuando hay representación de celularidad linfoide, con distintas maneras de describirlo según los criterios:

- >40 linfocitos en el área de mayor celularidad revisado a 40 aumentos (x400) según los criterios de Minnesota o
- >5 campos de bajo aumento (x100) con al menos 100 linfocitos por campo y <2 grupos de células bronquiales de contaminación o con la presencia de centros germinales según los criterios de Nueva York.

En caso de encontrar abundantes macrófagos cargados de pigmento antracótico (Minnesota) o centros germinales (Nueva York) se considera también valorable.

Cuando la muestra no es suficiente para dar un diagnóstico etiológico y no se cumplen los criterios de una muestra adecuada o representativa se deberán de realizar 1 o 2 pases adicionales. Se puede repetir el EBUS sobre la misma adenopatía o bien cambiar la misma según criterio clínico (20). Con la información que se obtenga del bloque celular las tasas insatisfactorias finales deberían ser inferiores al 5 % (18).

### 4.1.3. Muestra adecuada y benigna.

Cuando la toma es representativa de un diagnóstico específico (granulomas) se considera adecuada y negativo para malignidad independientemente del número de pases recibido o de ir acompañado de pocos linfocitos.

Los diagnósticos posibles en este contexto serían el encontrar representación de ganglio linfático con presencia de granulomas necrotizantes o no-necrotizantes, depósito de antracosis o sílico-antracosis si hay cristales de sílice observables bajo refringencia (20). En caso de granulomas se recomienda hacer un buen despistaje de malignidad.

En el momento del ROSE y según sospecha clínica es recomendable sugerir obtener más muestra para estudios adicionales como de microbiología en caso de sospecha de proceso infeccioso con cultivos para micobacterias u hongos junto con el estudio para la susceptibilidad de los fármacos y estudio de PCR para *Mycobacterium tuberculosis* (1).

### 4.1.4. Muestra adecuada y atípica

En caso de tener una muestra “atípica” durante el ROSE ya lleva implícito que la muestra sea valorable y es un diagnóstico usado cuando no puedes colocar los hallazgos citológicos en cualquiera de las otras categorías (benigno, sospechoso o maligno). En esta categoría encontraríamos células atípicas o únicamente necrosis sin tener que haber un mínimo de linfocitos presentes (18).

### 4.1.5. Muestra adecuada y sospechosa para células malignas

Se observan células atípicas sospechosas de malignidad aunque en representación escasa (18).

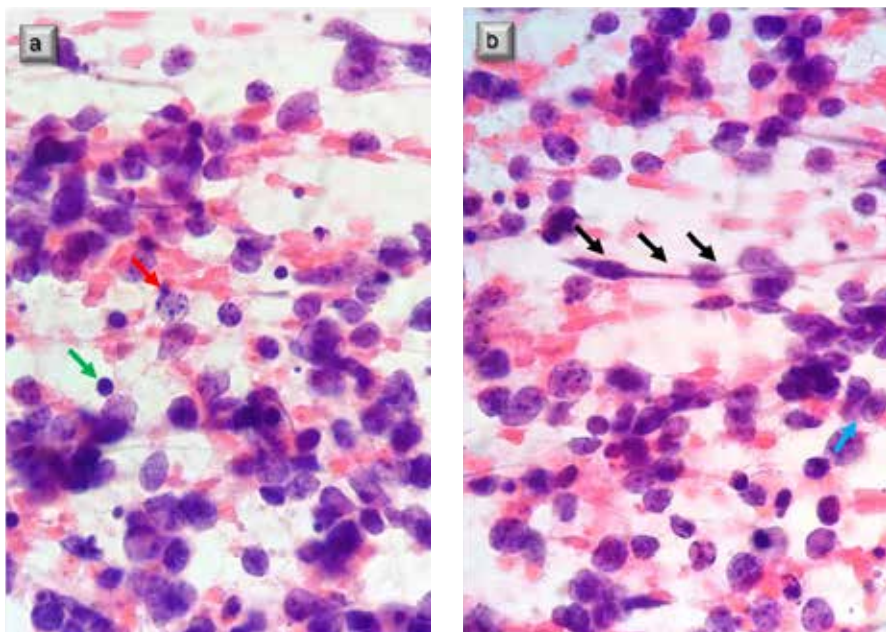
### 4.1.6. Muestra adecuada y positiva para células malignas

#### 4.1.6.1. Compatible con metástasis de cáncer primario pulmonar

Existen dos grandes grupos de diagnóstico de cáncer pulmonar:

#### 4.1.6.1.1. Cáncer de célula pequeña

Es de suma importancia diferenciar este tipo tumoral de cualquier otro ya que el tratamiento es radicalmente diferente. Citológicamente presentan un fondo de diátesis tumoral, las células se presentan aisladas o en grupos poco cohesivos con amoldamiento entre ellas. Los núcleos son granulares y no presentan nucleolo evidente (21). El diagnóstico es citológico, pero puede añadirse en caso de necesidad algún estudio de inmunocitoquímica sobre alguno de los portos o a partir del bloque celular pero también se puede realizar la determinación de CD56 por citometría de flujo a partir del lavado de aguja (22).



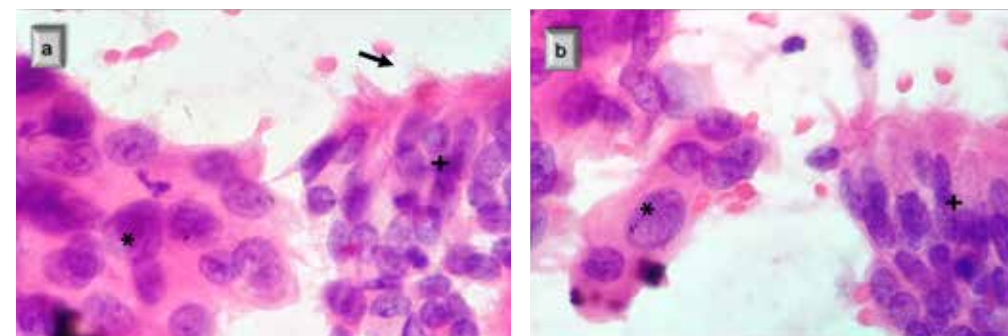
**Figura 10. Extendido citológico de muestra de EBUS – Metástasis de Cáncer de célula pequeña.**

Paciente fumador, con masa pulmonar de localización central, y ganglios patológicos mediastínicos. Muestra de EBUS de adenopatía 7. Extendidos citológicos teñidos con H&E de una metástasis de cáncer de célula pequeña. **a:** muestra hiper celular, en la que se observan abundantes linfocitos maduros (flecha verde), y células epiteliales de pequeño tamaño (flecha roja), con escasos citoplasma, y la característica cromatina grumosa (en sal y pimienta). **b:** también se visualiza fenómeno de aplastamiento y arrastre de la cromatina (flechas negras), y moldeamiento nuclear (flecha azul).

#### 4.1.6.1.2. Cáncer de célula no pequeña

Citológicamente se puede observar características citológicas de diferenciación glandular con vacuolas citoplasmáticas e inclusiones intranucleares, diferenciación escamosa con citoplasmas densos queratinizantes y núcleos hipercromáticos, o simplemente de cáncer con núcleos hipercromáticos, irregulares, con nucleolos evidentes y escaso citoplasma (21).

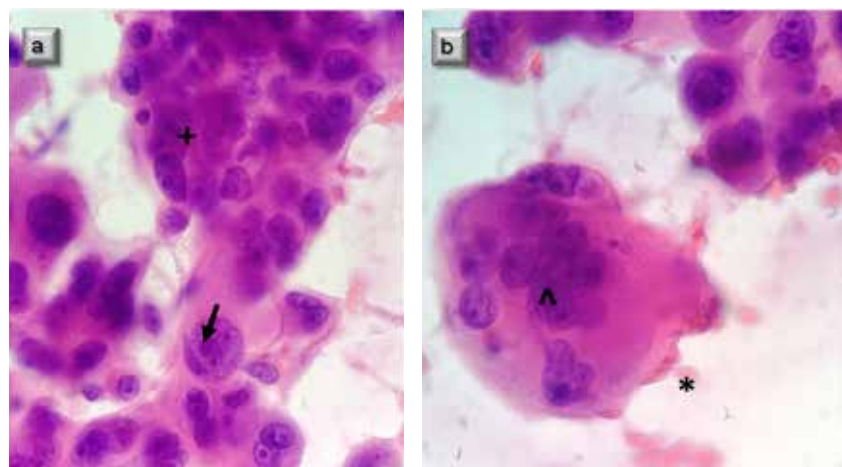
En el momento del ROSE, con un diagnóstico de metástasis de CPCNP es recomendable sugerir obtener más muestra para posteriores estudios moleculares, las cuales pueden ser variables desde más extensiones citológicas a un lavado de aguja o la obtención de un nuevo pase y reservarlo en medio de conservación (RPMI) (23), e intentar obtener un bloque celular (**Figuras 11-12**).



**Figura 11. Extendido citológico de muestra de EBUS – metástasis de adenocarcinoma.**

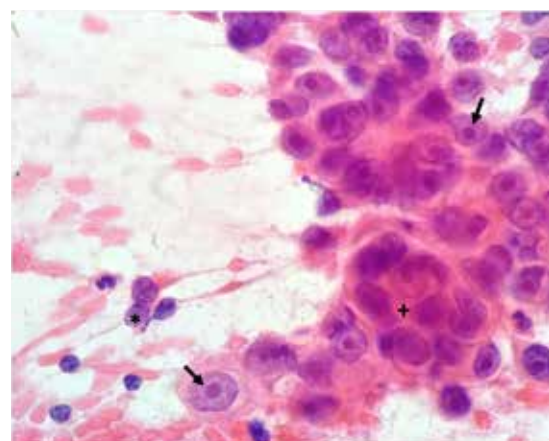
Las imágenes **a y b** corresponden a un extendido de muestra de ganglio linfático 4R, teñido con H&E en el que se observan escasos linfocitos, identificándose dos poblaciones celulares epiteliales diferentes. A la derecha podemos ver epitelio respiratorio de arrastre benigno, con su empalizada característica (+), y en el que todavía se aprecian algunos cilios (flecha). A la izquierda se aprecian placas de células atípicas, de mediano a gran tamaño, con cariomegalia evidente, correspondientes a una metástasis de adenocarcinoma. En ocasiones el reto de estas muestras radica en saber diferenciar las células epiteliales contaminantes de las metastásicas.





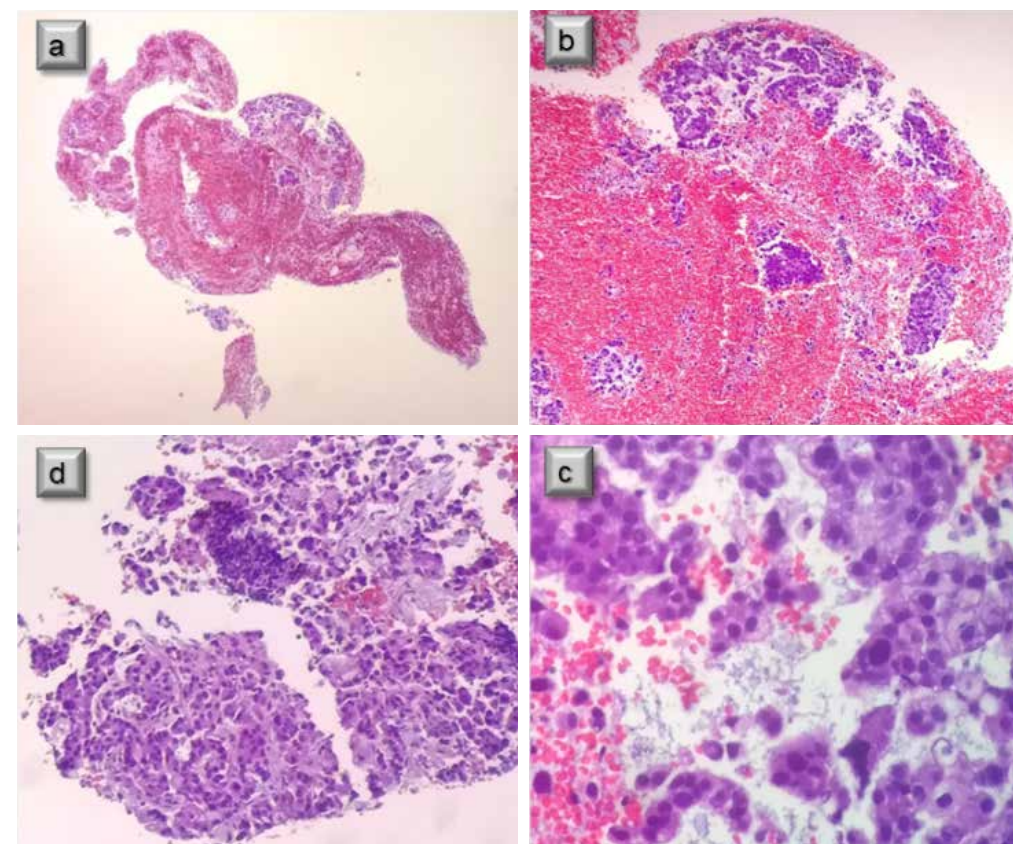
**Figura 12. Extendido citológico de muestra de EBUS - metástasis de adenocarcinoma.**

Extendido citológico teñido con H&E de muestra de adenopatía 7, obtenido por EBUS. En la imagen "a" se aprecian placas de células epiteliales de gran tamaño con franca atipia y pleomorfismo, en la que se observa solapamiento de núcleos – tridimensionalidad (\*), y la presencia de numerosos nucleolos (flecha). En la imagen "b" se visualiza una célula tumoral muy pleomórfica y multinucleada (\*). Cuando no existen linfocitos con los que comparar el tamaño de la célula neoplásica, alternativamente lo podemos hacer con los hematíes adyacentes (\*)



**Figura 13. Extendido citológico de muestra de EBUS - metástasis de cáncer de células escamosas.**

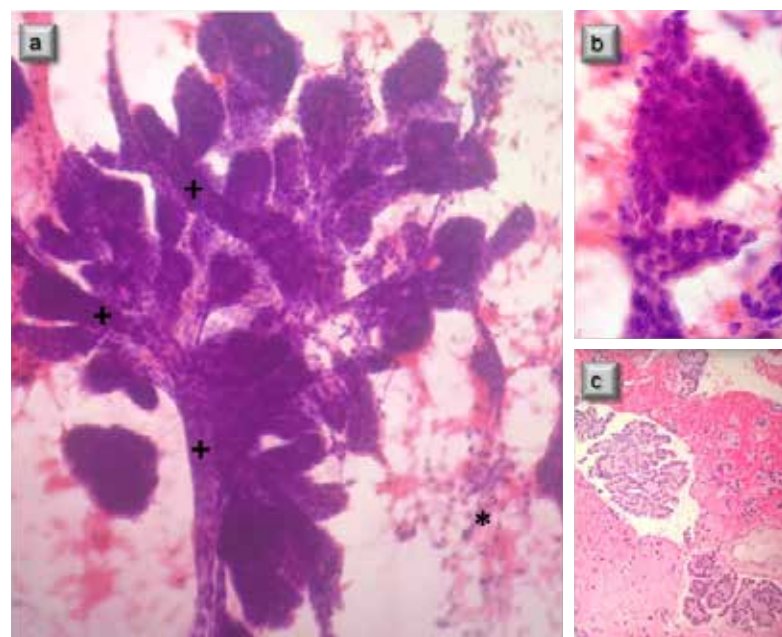
Extendido citológico teñido H&E de muestra de adenopatía 4L, obtenida por EBUS. Se observan escasos linfocitos (\*), que nos sirven de referencia, para determinar si se trata de un cáncer de célula pequeña, o no pequeña. A la derecha de la imagen se aprecian cúmulos de células epiteliales, de gran tamaño (más de tres veces el diámetro de un linfocito), organizadas en monocapa, con citoplasmas eosinófilos (+), y nucleolos rojizos (flechas). La celularidad neoplásica fue positiva para p40, por lo que se corroboró que se trataba de una metástasis de un cáncer de células escamosas.



**Figura 14. Cortes de bloque celular de cáncer de célula no pequeña.**

Imágenes de cortes de bloque celular por la metodología de autocoagulación o coágulo de novo, teñidos con hematoxilina eosina. **a y b:** poco aumento en el que se observan abundantes restos hemáticos, representación de ganglio linfático mediastínico y celularidad epitelial atípica. **c y d:** dicha celularidad atípica es de mediano a gran tamaño, y se aprecia un patrón de distribución de la misma en nidos sólidos y pseudo glandular, por lo que se puede deducir que se trata de una metástasis de un adenocarcinoma.





**Figura 15. Muestra de EBUS, adenopatía 7. Correlación clínico patológica.**

**a:** Extendido citológico teñido con H&E de ganglio linfático 7, con metabolismo glucido aumentado en el PET. Muestra hipercelular con estructuras papilares(+), y escasos linfocitos(\*). **b:** Detalle a gran aumento de las papilas, constituidas por células de hábito epitelial, relativamente monomorfas. **c:** Bloque celular por autoagulación, en el que se aprecian las mismas estructuras de aspecto papilar. A primera vista, los hallazgos microscópicos plantean como primera opción diagnóstica una metástasis de un adenocarcinoma papilar. Sin embargo, en los datos clínico – radiológicos aportados consta una afectación de localización pleural/periférica, por lo que se incluyó en el diagnóstico diferencial la posibilidad de un mesotelioma epitelioide papilar, siendo la celularidad positiva para calretinina, mesotelina y WT-1, lo que confirmó el diagnóstico.

#### **4.1.6.2. Compatible con metástasis de cáncer primario no pulmonar**

En ocasiones la metástasis ganglionar mediastínica se debe a otro origen neoplásico distinto al pulmón, para ello hay que recordar obtener bloque celular para estudios inmunohistoquímicos si es posible para filiar el origen tumoral.

#### **4.1.6.3. Compatible con metástasis de tumor neuroendocrino de bajo o intermedio grado (carcinoide típico o atípico)**

Habitualmente el diagnóstico de tumor carcinoide se realiza por punción o biopsia de la lesión pulmonar pero como éste puede metastatizar a ganglios también se podría

observar en un estudio ROSE de adenopatías. La imagen de un tumor carcinoide sería la de células monótonas redondas, ovales o fusiformes de núcleos redondos u ovales con membranas regulares y cromatina granular con nucleolo poco visible. El carcinoide atípico presenta mitosis y necrosis debiéndose hacer el diagnóstico diferencial con el cáncer de célula pequeña. El estudio inmunohistoquímico mediante Ki67 en material de bloque celular podría ayudar ya que en los cánceres de célula pequeña es mayor del 50 % en cambio en los tumores carcinoides es menor del 10-20 % (24).

#### **4.1.6.4. Compatible con neoplasia primaria ganglionar**

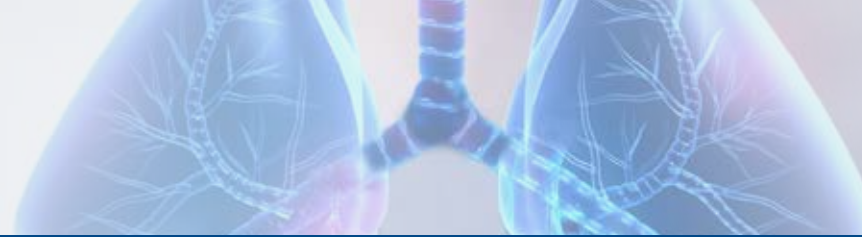
El último escenario correspondería al hallazgo de una neoplasia primaria ganglionar, es decir, un linfoma. Cuando en el ROSE se observan linfocitos atípicos de formas irregulares, una población monótona de linfocitos de pequeño tamaño o células grandes de fenotipo linfoide, se debe sugerir repetir la punción o bien realizar lavado de aguja para citometría de flujo.

## **4.2. Estudios adicionales en pacientes con diagnóstico de CPCNP**

Cuando una muestra ganglionar mediastínica es positiva para metástasis de cáncer de célula no-pequeña (CPCNP) es importante reservar material para estudio de biomarcadores. Hasta la fecha las guías de la NCCN proponen el tratamiento con terapias dirigidas para mutaciones de *EGFR*, *BRAF* y *MET* exón14 skipping y reordenamientos de *ALK*, *ROS1*, *RET* y *NTRK 1/2/3* en todos los CPCNP o adenocarcinomas metastásicos o en estadios avanzados (y en determinadas circunstancias también el carcinoma escamoso) por lo que se debe realizar su estudio mediante FISH, PCR o NGS junto con la determinación inmunohistoquímica de PD-L1 (25), este último preferiblemente en material de bloque celular fijado en 10 % formol (26).

Se ha demostrado que el uso del ROSE puede minimizar los casos en que fallen los análisis moleculares encontrándose un mayor éxito de resultados cuando se utiliza el ROSE (90%) frente a cuando no se ha usado (80%) a pesar de que la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa (1).

La lectura de PD-L1 en muestras citológicas comparado con las de biopsias o piezas quirúrgicas puede ser más dificultosa, en los casos de muestras de EBUS las células tumorales pueden estar muy cohesivas o tridimensionales (26). A pesar



de otras limitaciones que puede haber en la determinación de PD-L1 como son la heterogeneidad espacial o temporal, se ha demostrado que se pueden obtener buenas correlaciones en la determinación de PD-L1 en material citológico (bloque celular o muestra de punción en extensión fijada en alcohol) comparado con el de un homólogo histológico obtenido en un intervalo corto de tiempo (5,27) y además con respuesta clínica objetiva a la inmunoterapia (28). En algunos estudios las mayores discordancias se encontraron en casos en los que se observa tinción heterogénea en la resección homóloga (29).

### BIBLIOGRAFÍA

- Roy-Chowdhuri S, et al. Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies: Guideline From the College of American Pathologists in Collaboration With the American College of Chest Physicians, Association for Molecular Pathology, American Society of Cytopathology, American Thoracic Society, Pulmonary Pathology Society, Papanicolaou Society of Cytopathology, Society of Interventional Radiology, and Society of Thoracic Radiology. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 May 13.
- Satturwar S, Pantanowitz L. Architectural aspects of cell-blocks as small biopsies. *Cytojournal.* 2021 Mar 4;18:5.
- Lindeman NI, et al. Updated Molecular Testing Guideline for the Selection of Lung Cancer Patients for Treatment With Targeted Tyrosine Kinase Inhibitors: Guideline From the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:321-46.
- Lozano MD, et al. Cytology Smears in the Era of Molecular Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: Doing More With Less. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:291-8.
- Lozano MD, et al. Programmed death-ligand 1 expression on direct Pap-stained cytology smears from non-small cell lung cancer: Comparison with cell blocks and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathology.* 2019 Jul;127(7):470-80.
- Sehgal I, et al. Processing and reporting of cytology specimens from mediastinal lymph nodes collected using endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a state-of-the-art review. *J Cytol.* 2020;37(2):72.
- Jain D, Mathur SR, Iyer VK. Cell blocks in cytopathology: a review of preparative methods, utility in diagnosis and role in ancillary studies. *Cytopathology.* 2014 Dec;25(6):356-71.
- Nambirajan A, Jain D. Cell blocks in cytopathology: An update. *Cytopathology.* 2018 Dec;29(6):505-24.
- Shidham VB. CellBlockistry: Chemistry and art of cell-block making – A detailed review of various historical options with recent advances. *CytoJournal.* 2019 Jun 28;16:12.
- Saqi A. The State of Cell Blocks and Ancillary Testing: Past, Present, and Future. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2016 Dec 1;140(12):1318-22.
- Amin EN, et al. Diagnostic Value of Blood Clot Core During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration. *Lung.* 2013 Jun;191(3):305-9.
- Yung RCW, et al. Improvement of cellularity on cell block preparations using the so-called tissue coagulum clot method during endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration: Improvement of Cell Block Representation. *Cancer Cytopathology.* 2012 Jun 25;120(3):185-95.
- Prendeville S, et al. Automated Cellient TM cytoblocks: better, stronger, faster? *Cytopathology.* 2014 Jun;n/a-n/a.
- Kubik MJ, et al. Diagnostic value and accuracy of imprint cytology evaluation during image-guided core needle biopsies: Review of our experience at a large academic center: Diagnostic Accuracy of On-Site Imprint Cytology. *Diagn Cytopathol.* 2015 Oct;43(10):773-9.
- VanderLaan PA. Collection and Handling of Thoracic Small Biopsy and Cytology Specimens for Ancillary Studies Guideline from the College of American Pathologists (CAP): implications for the cytology community. *Journal of the American Society of Cytopathology.* 2020 Jul;9(4):286-90.
- Jain D, et al. Rapid On-Site Evaluation of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspirations for the Diagnosis of Lung Cancer: A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2018 Feb 1;142(2):253-62.
- Sehgal IS, et al. Impact of Rapid On-Site Cytological Evaluation (ROSE) on the Diagnostic Yield of Transbronchial Needle Aspiration During Mediastinal Lymph Node Sampling. *Chest.* 2018 Apr;153(4):929-38.
- Jeffus SK, et al. Rapid on-site evaluation of EBUS-TBNA specimens of lymph nodes: Comparative analysis and recommendations for standardization: ROSE Criteria for EBUS-TBNA. *Cancer Cytopathology.* 2015 Jun;123(6):362-72.
- Alsharif M, et al. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Fine-Needle Aspiration: The University of Minnesota Experience, With Emphasis on Usefulness, Adequacy Assessment, and Diagnostic Difficulties. *Am J Clin Pathol.* 2008 Sep;130(3):434-43.
- Nayak A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirate (EBUS-TBNA): A proposal for on-site adequacy criteria. *Diagn Cytopathol.* 2012 Feb;40(2):128-37.
- WHO. Thoracic Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. Boar. Lyon, France: IARC Press; 2021.
- Cornfield D, et al. The Potential Role of Flow Cytometry in the Diagnosis of Small Cell Carcinoma. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine.* 2003 Apr 1;127(4):461-4.
- Sánchez-Font A, et al. Molecular analysis of peripheral lung adenocarcinoma in brush cytology obtained by EBUS plus fluoroscopy-guided bronchoscopy. *Cancer Cytopathology.* 2018 Oct;126(10):860-71.
- Renshaw AA, et al. Cytology Committee, College of American Pathologists. Distinguishing carcinoid tumor from small cell carcinoma of the lung: correlating cytologic features and performance in the College of American Pathologists non-gynecologic cytology program. *Arch Pathol Lab Med.* 2005;129(5):614-8.
- Ettinger DS, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2021 Mar;19(3):254-66.
- Wang H. Cytology cell blocks are suitable for immunohistochemical testing for PD-L1 in lung cancer. *Annals of Oncology.* 2018;29(6):6.
- Jain D, Nambirajan A, Borczuk A, Chen G, Minami Y, Moreira AL, et al. Immunocytochemistry for predictive biomarker testing in lung cancer cytology. *Cancer Cytopathology.* 2019 May;127(5):325-39.
- Torous VF, et al. PD-L1 testing using the clone 22C3 pharmDx kit for selection of patients with non-small cell lung cancer to receive immune checkpoint inhibitor therapy: are cytology cell blocks a viable option? *Journal of the American Society of Cytopathology.* 2018 May;7(3):133-41.
- Lantuejoul S, et al. PD-L1 Testing for Lung Cancer in 2019: Perspective From the IASLC Pathology Committee. *Journal of Thoracic Oncology.* 2020 Apr;15(4):499-519.

### 1. BIOMARCADORES DE TERAPIAS DIRIGIDAS

Se conocen como Terapias Dirigidas al grupo de medicamentos diseñados para bloquear de forma específica aspectos concretos de la biología de la célula tumoral. Tienen por tanto una acción específica sobre la célula tumoral, lo que les confiere mayor selectividad por estas células respecto al resto de las células del organismo. Esta característica condiciona en la mayoría de las ocasiones una mayor eficacia con menores efectos secundarios respecto a la quimioterapia.

Las células tumorales, al igual que todas las células del organismo, viven en continua interacción con su medio y son dependientes de estímulos exteriores que actúan sobre ellas induciendo diferentes procesos moleculares, entre ellos aquellos que conducen a la proliferación celular. Las células tienen en su superficie (membrana celular) receptores que son estimulados por factores de crecimiento. Estos receptores son moléculas que, a modo de “antenas”, están enclavados en la membrana celular con un dominio en la parte exterior de la célula, otro transmembrana y otro en el interior celular. Existen muchos tipos de receptores de membrana con diversos ligandos. Cuando el dominio extracelular de receptor de membrana se une a su ligando se produce un cambio estructural en el dominio intracelular del receptor, de tal modo que se desencadena una sucesión de interacciones entre diversas moléculas del interior celular que culmina con la llegada al núcleo de la orden de activar la maquinaria de proliferación y división celular (Figura 1).

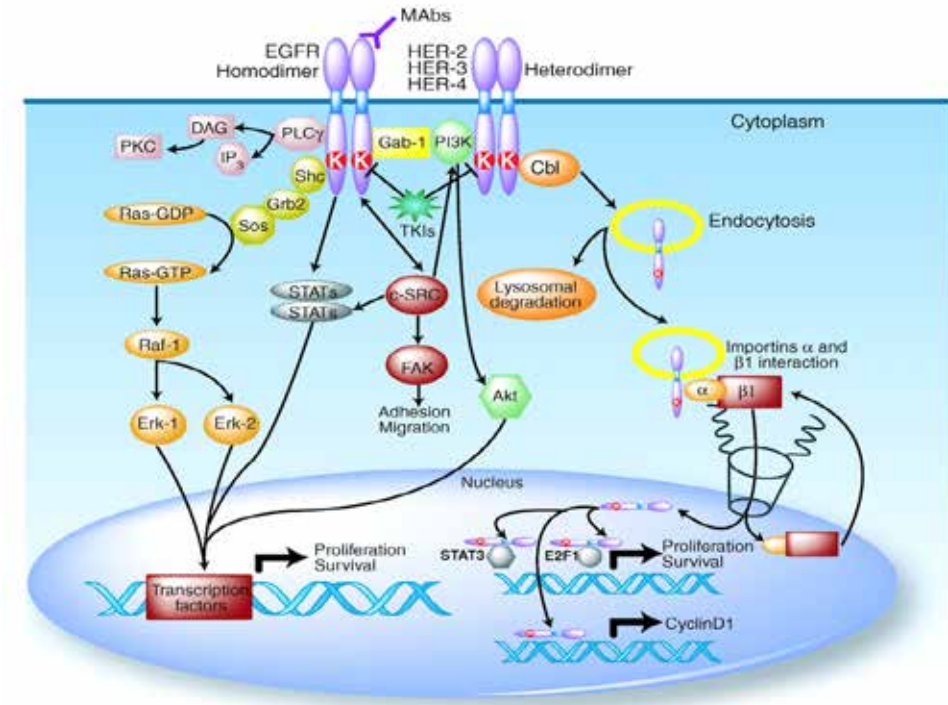


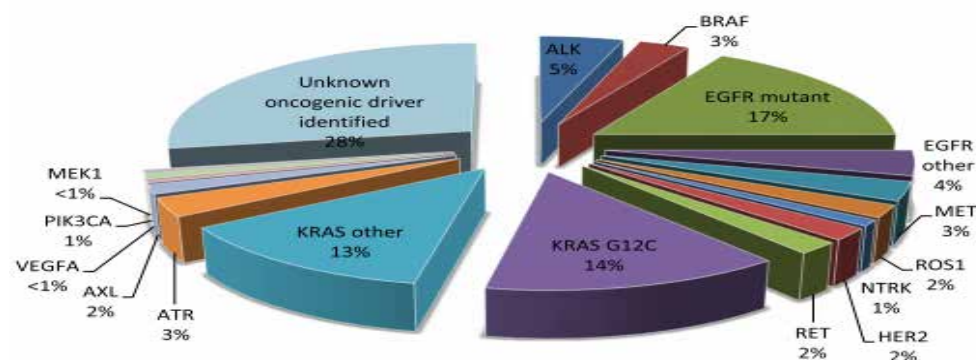
Figura 1. Esquema de la cascada de señalización intracelular tras activación de receptores de membrana de la familiar HER (1).

Este proceso de crecimiento celular está alterado en las células tumorales de tal manera que, bien sea porque existe un número excesivo de receptores, porque estos están inadecuadamente activados o porque la cascada de señalización se activa independientemente de la llegada del ligando, la señal de crecimiento mantiene a las células reproduciéndose continuamente de modo inadecuado y así induciendo la formación de tumores. Al bloquear estos mecanismos de crecimiento celular se impide el crecimiento de los tumores. En CNMP la identificación de alteraciones moleculares (mutaciones, amplificaciones genéticas, o reordenamientos cromosómicos) que afectan a los receptores o las diferentes proteínas de las cascadas de señalización intracelular ha permitido el desarrollo de terapias dirigidas eficaces y con escasa toxicidad. La identificación de algunas de estas alteraciones moleculares es un procedimiento estándar en el diagnóstico y tratamiento del CPCNP, y dichas alteraciones son conocidas como biomarcadores de respuesta a fármacos dirigidos a diana molecular.



## TEMA 4. Biomarcadores en cáncer de pulmón de célula no pequeña.

En la actualidad, en aquellos pacientes con CPCNP estadio IV e histología no epidermoide (o en carcinoma epidermoide en paciente nunca fumador o menor de 50 años), es obligado el análisis para detectar mutaciones activadoras de *EGFR* o *BRAF* y translocaciones en los genes *ALK* y *ROS1*, ya que en estos casos existen terapias dirigidas aprobadas para el tratamiento de primera línea. No obstante, existen otras alteraciones moleculares con fármacos en desarrollo que también se consideran dianas terapéuticas, siendo su determinación recomendable pero no imprescindible antes de establecer la estrategia terapéutica. La frecuencia de las diferentes alteraciones moleculares en el adenocarcinoma de pulmón hasta el momento conocidas se recogen en la **Figura 2**.



**Figura 2. Frecuencia de las alteraciones moleculares en el adenocarcinoma de pulmón (2).**

Las técnicas para la detección de alteraciones moleculares dianas de terapias dirigidas han evolucionado continuamente durante los últimos años, y no existe una plataforma estándar única de forma generalizada. Las características que debe tener la plataforma para que sea clínicamente útil son el tiempo rápido de respuesta (igual o menor a dos semanas), la rentabilidad, la capacidad para realizarse en muestras clínicamente disponibles y la semi-automatización, lo que elimina la dependencia de un solo técnico. Las técnicas clásicamente utilizadas en la práctica clínica han sido tinción de proteínas por Inmunohistoquímica y las técnicas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para la detección de translocaciones de *ALK* o *ROS1*, y la Reacción en Cadena de Polimerasa en tiempo real (rtPCR) utilizada para la detección de mutaciones de *EGFR*, *KRAS* y *BRAF*. En los últimos años se está generalizando el uso de secuenciación masiva de ADN o ARN conocido como “Next

Generation Sequencing o técnica de secuenciación masiva” (NGS), que permite el análisis de una gran cantidad de genes al mismo tiempo con el consiguiente ahorro en tiempo y tejido.

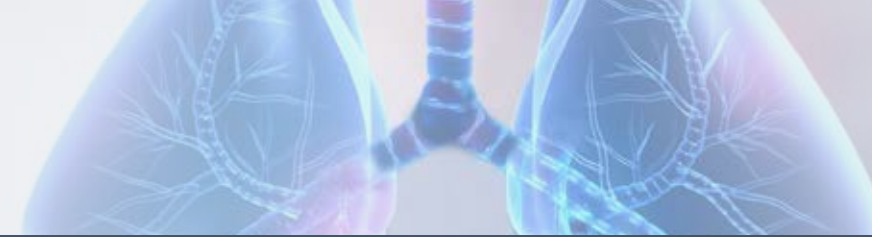
El estudio molecular se ha realizado tradicionalmente en tejido tumoral. En los últimos años, el análisis en sangre periférica denominado biopsia líquida está ganando importancia ya que es posible realizar la determinación de manera menos invasiva y costosa, siendo útil sobretodo, en los casos que no disponemos de suficiente muestra tumoral. Además, permite monitorizar las características moleculares durante el curso del tratamiento, o ayudar a predecir la recaída después de un tratamiento adyuvante.

### 1.1. Mutaciones de *EGFR*

La mutación *EGFR* se observa aproximadamente en el 10-15% de los CPCNP tipo adenocarcinoma y ocurren con mayor frecuencia en pacientes no fumadores. En las poblaciones asiáticas, la incidencia de mutaciones de *EGFR* es mayor, hasta un 20-40% (3). Esta mutación es posible detectarla en tejido tumoral o en biopsia líquida, siendo cualquiera de los resultados aceptable para la decisión clínica y terapéutica en caso de detectarse dicha alteración (4). No obstante, el resultado negativo en la biopsia líquida haría recomendable repetir el análisis sobre tejido tumoral para confirmar la ausencia de la misma. La biopsia líquida resulta especialmente útil en pacientes con localizaciones tumorales de difícil acceso (ej: metástasis cerebrales u óseas), o de edad avanzada en los que las técnicas invasivas de biopsia puedan suponer un riesgo excesivo. En el CPCNP avanzado, la presencia de una mutación *EGFR* confiere un pronóstico más favorable y predice la sensibilidad a los Inhibidores Tirosina-Kinasa (ITK). Actualmente el Inhibidor de de tercera generación Osimertinib es el tratamiento estándar de primera línea, ya que demostró ser superior a los inhibidores primera generación aumentando significativamente la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) y la Supervivencia Global (SG) (5).

### 1.2. Reordenamiento de *ALK*

El reordenamiento de *ALK* está presente en aproximadamente el 4% de los adenocarcinomas de pulmón y ocurren con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes no fumadores. Esta mutación se puede identificar mediante FISH, IHC o



NGS. En el CPCNP en estadio avanzado, la presencia de un reordenamiento de *ALK* predice la sensibilidad al tratamiento con inhibidores de *ALK* como crizotinib, ceritinib o alectinib. El tratamiento con estos agentes prolonga significativamente la SLP y la SG respecto a la quimioterapia (6).

### 1.3. Reordenamiento de *ROS1*

Otra de las alteraciones moleculares que se testan al diagnóstico del CPCNP avanzado es el reordenamiento de *ROS1*, que actúa como oncogen conductor en el 1-2% de los adenocarcinoma mediante una translocación genética entre *ROS1* y otros genes, el más común de los cuales es el *CD74* (7). Las características clínicas coinciden con la mutación de *EGFR* y *ALK*, siendo pacientes jóvenes y nunca fumadores. Las translocaciones de *ROS1* se identifican mediante FISH o mediante paneles NGS, siendo posible también su detección mediante técnicas de inmunohistoquímica a modo de screening, aunque deben de ser posteriormente confirmadas por los métodos anteriores. *ROS1* es muy sensible al inhibidor de *ROS1*/*MET*, crizotinib, así como al inhibidor de *ROS1*/receptor quinasa de tropomiosina (TRK), entrectinib, aunque parece que este último presenta mayor beneficio sobre el sistema nervioso central debido a su actividad a nivel intracraneal (8).

### 1.4. Alteraciones de *MET*

*MET* es un receptor tirosina quinasa para el factor de crecimiento de hepatocitos. Sus anomalías incluyen las mutaciones que omiten el exón 14 de *MET*, que aparecen en el 3% de los adenocarcinoma de pulmón y hasta el 20% de los CPCNP con histología sarcomatoide; y la amplificación del gen *MET*, presente en el 2-4% de los CPCNP sin tratamiento previo (9), y hasta en un 5-20% de los tumores con mutación de *EGFR* que han adquirido resistencia a los inhibidores de *EGFR* (10). Las mutaciones que omiten el exón 14 se encuentran con mayor frecuencia por NGS, mientras que la amplificación de *MET* puede detectarse mediante FISH o algunos paneles de NGS.

### 1.5. Reordenamientos de *RET*

Los reordenamientos recurrentes entre *RET* y otras parejas de fusión (*CCDC6*, *KIF5B*, *NCOA4*) se han identificado en el 1-2% de los adenocarcinomas de pulmón

y ocurren con mayor frecuencia en pacientes jóvenes y nunca fumadores. Estos reordenamientos se pueden detectar mediante FISH o NGS (11). Los inhibidores de *RET*, selpercatinib y pralsetinib, están aprobados por la FDA para pacientes con CPCNP avanzado con fusión de *RET* (12).

### 1.6. Mutaciones de *BRAF*

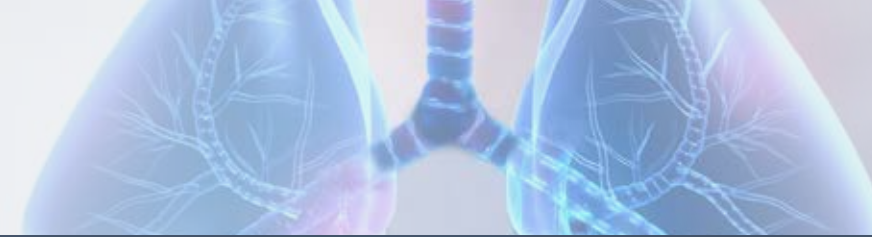
*BRAF* es un medidor de señalización que activa la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK). Se han observado mutaciones activadoras de *BRAF* en 1-3% de los CPCNP y generalmente se asocian a antecedentes de tabaquismo. Estas mutaciones pueden ocurrir en la posición V600 del exón 15 (localización más frecuente), pero también fuera de este dominio, y se detectan habitualmente mediante PCR o NGS (13). Los pacientes con mutaciones *BRAF*V600 parecen tener mejor pronóstico que aquellos con otras mutaciones de *BRAF*, y en general, el CPCNP con mutación *BRAF* parece responder mejor a la inmunoterapia, tanto en mutaciones V600 como no (14). Actualmente, el tratamiento de primera línea para los pacientes con CPCNP avanzado con mutaciones *BRAF*V600E es la combinación con dabrafenib y trametinib (15). Por lo general, no se recomienda el uso de inhibidores de *BRAF* o *MEK* para el CPCNP con mutación *BRAF* no V600E.

### 1.7. Otras alteraciones

Otras mutaciones son menos frecuentes como la fusión de *NTRK* (16), la mutación *HER2* o la mutación *RAS* (17). Los inhibidores que se dirigen a la mutación *HER2* o *RAS* están en desarrollo, y no se recomiendan en la práctica clínica para CPCNP fuera de ensayo clínico.

## 2. EXPRESIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA DE PD-L1 COMO BIOMARCADOR PREDICTIVO DE RESPUESTA A INMUNOTERAPIA

Es conocido que las células tumorales presentan varios mecanismos para evadir la respuesta inmune o vigilancia inmunitaria. El más importante de ellos es la sobreexpresión de las proteínas de superficie celular PD-L1, como punto de control inmunitario. La regulación positiva de esta proteína promueve el agotamiento de



las células T periféricas (18), inhibiendo la capacidad del sistema inmunitario para detectar y eliminar las células tumorales. La importancia de este mecanismo radica en que su conocimiento ha permitido el desarrollo de terapias activas y exitosas en el tratamiento del cáncer con diferentes anticuerpos que inhiben PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y PD-L1 (atezolizumab, avelumab y durvalumab), y que han sido aprobados en base al beneficio demostrado en ensayos fases II y III para diferentes neoplasias e indicaciones, entre ellas el cáncer de pulmón de célula no pequeña.

Existe una clara evidencia de la relación entre la respuesta a los anticuerpos monoclonales anti-PD-1/PD-L1 con la expresión de la proteína PD-L1 en las células tumorales y en las células inflamatorias peritumorales. Sin embargo, este biomarcador presenta importantes limitaciones. No hay consenso en el punto de corte para definir el grado de expresión positivo vs negativo (siendo diferente en distintos tumores y líneas de tratamiento). Además, PD-L1 puede teñir de forma heterogénea en una misma muestra, así como expresarse de forma diferente en distintas localizaciones tumorales. Finalmente, en el desarrollo de cada uno de los fármacos inhibidores de PD1 y PDL1 se utilizaron diferentes kits de anticuerpos para analizar la expresión de PD-L1 en las células tumorales y células inflamatorias, lo que añade heterogeneidad que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados. A pesar de dichas limitaciones, la expresión inmunohistoquímica de PD-L1 es actualmente el único biomarcador aprobado en la práctica clínica para la selección de pacientes para tratamiento con inmunoterapia, tanto en pacientes diagnosticados con enfermedad avanzada (EIV), como en pacientes con estadios III irresecables.

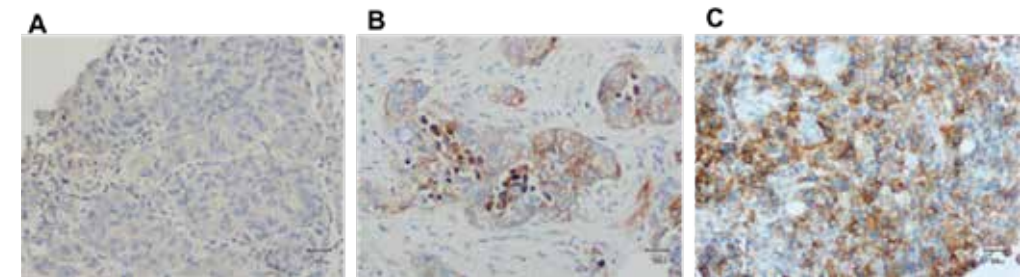
### 2.1. Enfermedad avanzada

En pacientes con expresión de PD-L1 >50% de las células tumorales, pembrolizumab en monoterapia es el nuevo estándar de tratamiento ya que demostró beneficio en tasa de respuesta, SLP y SG frente a la quimioterapia estándar (19). En pacientes con expresión de PD-L1 menor al 50%, el tratamiento de elección es la combinación de inmunoterapia con quimioterapia (20).

### 2.2. Enfermedad localmente avanzada

Finalmente, durvalumab de mantenimiento durante un año en pacientes diagnosticados de CPCNP estadio III no resecable tras el tratamiento combinado

con quimioterapia y radioterapia concomitante o secuencial ha demostrado un incremento tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global, y es actualmente el tratamiento estándar de estos pacientes (21).



**Figura 3. Expresión de PD-L1 en tinción inmunohistoquímica de biopsia de CPCNP.**  
a: expresión de PD-L1 <1%, b: PD-L1 1-49%, c: Expresión de PD-L1 >50% TCS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. The Epidermal Growth Factor Receptor Pathway: A Model for Targeted Therapy Maurizio Scaltriti and José Baselga. Clin Cancer Res September 15 2006 (12) (18) 5268-5272; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-05-1554.
2. Chen R, Manochakian R, James L, Azzouqa AG, Shi H, Zhang Y, et al. Emerging therapeutic agents for advanced non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2020;13(1).
3. Roengvoraphoj M, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as initial therapy for non-small cell lung cancer: focus on epidermal growth factor receptor mutation testing and mutation-positive patients. Cancer Treat Rev. 2013 Dec;39(8):839-50.
4. Ou SI, Nagasaka M, Zhu VW. Liquid Biopsy to Identify Actionable Genomic Alterations. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:978-997.
5. Soria JC, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Jan 11;378(2):113-125.
6. Golding B, et al. The function and therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase (ALK) in non-small cell lung cancer (NSCLC). Mol Cancer. 2018 Feb 19;17(1):52.
7. Lin JJ, Shaw AT. Recent Advances in Targeting ROS1 in Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2017 Nov;12(11):1611-1625. doi: 10.1016/j.jtho.2017.08.002. Epub 2017 Aug 14.
8. Drilon A, et al; trial investigators. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):261-270.
9. Salgia R. MET in Lung Cancer: Biomarker Selection Based on Scientific Rationale. Mol Cancer Ther. 2017 Apr;16(4):555-565.
10. Leonetti A, et al. Resistance mechanisms to osimertinib in EGFR-mutated non-small cell lung cancer. Br J Cancer. 2019 Oct;121(9):725-737.
11. Bronte G, et al. Targeting RET-rearranged non-small-cell lung cancer: future prospects. Lung Cancer (Auckl). 2019 Mar 20;10:27-36.
12. Drilon A, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Aug 27;383(9):813-824.
13. Leonetti A, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. Cancer Treat Rev. 2018 May;66:82-94. d
14. Dankner M, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. Oncogene. 2018 Jun;37(24):3183-3199.



## TEMA 4. Biomarcadores en cáncer de pulmón de célula no pequeña.



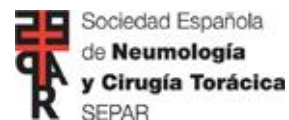
15. O'Leary CG, et al. Targeting BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019 Dec;8(6):1119-1124.
16. Solomon JP, et al. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(Suppl. 8):viii16-viii22.
17. Oberndorfer F, Müllauer L. Molecular pathology of lung cancer: current status and perspectives. *Curr Opin Oncol.* 2018 Mar;30(2):69-76.
18. Yu H, et al. PD-L1 Expression in Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Jul;11(7):964-75.
19. Iams WT, Porter J, Horn L. Immunotherapeutic approaches for small-cell lung cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020 May;17(5):300-312.
20. Reck M, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol.* 2019 Mar 1;37(7):537-546.
21. Gray JE, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):288-293.

## ACRÓNIMOS

- ALK:** *Anaplastic Lymphoma Kinase.*
- BAG:** biopsia con aguja gruesa.
- BNEM:** broncoscopia con navegación electro-magnética.
- BRAF:** gen humano que codifica la proteína B-Raf.
- CP:** cáncer de pulmón.
- cp-EBUS:** ecobroncoscopio lineal o de sonda convexa.
- CPCNP:** cáncer de pulmón de célula no pequeña.
- EBUS:** ultrasonografía endobronquial, del inglés *Endobronchial Ultrasound.*
- EBUSr:** EBUS radial.
- EBUS-TBNA:** *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.*
- EGFR:** receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- EIV:** ecografía intravascular.
- EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- ERK:** MAPK quinasa reguladora de la señal extracelular.
- ERS:** Sociedad Europea de Neumología.
- ESGE:** Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal.
- ESTS:** Sociedad Europea de Cirugía Torácica.
- EUS:** ultrasonografía endoscópica, del inglés *Endoscopic ultrasound.*
- EUS-b:** *oesophageal ultrasound-guided with an echobronchoscope*
- EUS FNA:** *endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration.*
- EUS-TBNA:** *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration.*
- FBC:** fibrobroncoscopia.
- FISH:** hibridación fluorescente *in situ.*
- HER2:** receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- HR:** hazard ratio.
- IHC:** inmunohistoquímica.
- ITK:** inhibidor de tirosin-quinasa.
- KRAS:** *Kirsten rat sarcoma viral oncogene.*
- LR:** *likelihood ratio.*
- MAPK:** *mitogen-activated protein kinase.*
- MEK:** MAPK que fosforila la MAPK ERK.
- MET:** metionina.
- NCCN:** *National Comprehensive Cancer Network.*
- NGS:** técnica de secuenciación masiva.
- NICE:** *National Institute for Health and Care Excellence.*
- NTRK:** receptor de la tirosina quinasa neurotrópico.
- PCR:** reacción en cadena de polimerasa.
- PD-L1:** ligando 1 de muerte programada.
- PET:** tomografía de emisión de positrones.
- PTB-EUS:**
- PTT:** punción transtorácica.
- RET:** gen humano que codifica el protooncogen tirosina-proteína quinasa Ret.
- ROS1:** gen humano que codifica el protooncogen tirosina-proteína quinasa ROS.
- ROSE:** evaluación microscópica *in situ.*
- PRMI:** medio del *Roswell Park Memorial Institute.*
- rtPCR:** reacción en cadena de polimerasa en tiempo real.
- SEPAR:** Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.
- SG:** supervivencia global.
- SLP:** supervivencia libre de progresión.
- SUV:** mínimo valor de absorción estándar.
- TBNAc:** punción convencional a través del broncoscopio.
- TC:** tomografía computarizada.
- TCS:** tejido celular subcutáneo.
- TEMLA:** *Transcervical Extended Mediastinal Lymphadenectomy.*
- TRK:** receptor quinasa de tropomiosina.
- VAMLA:** *Video Assisted Mediastinoscope Lymphadenectomy.*
- VATS:** *Video-assisted thoracoscopic surgery.*
- VPN:** valor predictivo negativo.
- WT:** *wild type.*



Avalado por:



Documento educativo

CURIOSITY



AstraZeneca 