

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Departamento de Medicina

Programa de doctorado: Medicina Interna

**PROPUESTA DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR
MEDIASTÍNICA SISTEMÁTICA CON PUNCIÓN-
ASPIRACIÓN GUIADA POR ECOBRONCOSCOPIA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULA
PEQUEÑA**

Autora: Sandra Ros Celis

Director: Eduard Monsó i Molas

Co-Director: Felipe Andreo García

Trabajo de Investigación.

Convocatoria: Septiembre de 2010.

El Dr Felipe Andreo García Profesor Asociado Médico del Departamento de Medicina de la *Universitat Autònoma de Barcelona* con ejercicio en la Unidad Docente del hospital *Germans Trias i Pujol* de Badalona (Barcelona) y Facultativo Especialista en la Unidad de Broncoscopias del Servicio de Neumología del mismo Hospital,

HACE CONSTAR,

que el trabajo titulado “PROPUESTA DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA SISTEMÁTICA CON PUNCIÓN-ASPIRACIÓN GUIADA POR ECOBRONCOSCOPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULA PEQUEÑA” ha sido realizado bajo mi dirección por la Licenciada Sandra Ros Celis y que se halla en condiciones de ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010) en la convocatoria de Septiembre.

Badalona a veintisiete de Agosto de 2010.

El Dr. Eduard Monsó i Molas Jefe Clínico de la Unidad de Broncoscopias del Servicio de Neumología del hospital *Germans Trias i Pujol* de Badalona (Barcelona) e investigador en la línea de “investigació clínica en ciències de la salut-patologia respiratòria” del Departamento de Medicina de la *Universitat Autònoma de Barcelona*.

HACE CONSTAR,

que el trabajo titulado “PROPUESTA DE ESTADIFICACIÓN GANGLIONAR MEDIASTÍNICA SISTEMÁTICA CON PUNCIÓN-ASPIRACIÓN GUIADA POR ECOBRONCOSCOPIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN NO CÉLULA PEQUEÑA” ha sido realizado bajo mi dirección por la Licenciada Sandra Ros Celis, y que se halla en condiciones de poder ser presentado como trabajo de investigación de 12 créditos, dentro del programa de doctorado en Medicina Interna (curso 2009-2010) en la convocatoria de Septiembre.

Badalona a veintisiete de Agosto de 2010.

ÍNDICE

	Pág.
1. PRINCIPALES ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	3-6
4. MATERIALES Y MÉTODOS.....	7-9
5. RESULTADOS.....	10-12
6. DISCUSIÓN.....	13-16
7. CONCLUSIONES.....	17
8. BIBLIOGRAFÍA	18-21
9. TABLAS	22-31
10. ANEXOS.....	32-35
11. AGRADECIMIENTOS.....	36

PRINCIPALES ABREVIATURAS Y DENOMINACIONES

NUMÉRICAS UTILIZADAS

CPNCP	Carcinoma pulmonar no célula pequeña
DE	Desviación estándar
HUGTiP	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
RIQ	Rango intercuartílico (<i>interquartile range</i>)
PATB	Punción aspirativa transbronquial
PET	Tomografía por emisión de positrones (<i>positrons emission tomography</i>)
TC	Tomografía computerizada
USE	Ultrasonografía endoscópica esofágica
USEB	Ultrasonografía endoscópica bronquial
USEB-PATB	Ultrasonografía endoscópica bronquial con punción aspirativa transbronquial
VPN	Valor predictivo negativo
4R	Estación ganglionar mediastínica localizada a nivel lateral derecho de la tráquea
4L	Estación ganglionar mediastínica localizada a nivel lateral izquierdo de la tráquea
7	Estación ganglionar mediastínica localizada a nivel subcarinal

RESUMEN

Objetivo: Determinar los requisitos mínimos de obtención de muestras ganglionares mediastínicas mediante ultrasonografía endoscópica bronquial con punción aspirativa transbronquial (USEB-PATB) en tiempo real para obtener una sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) elevados. Esto supondría conseguir identificar adecuadamente enfermedad metastásica en pacientes con carcinoma pulmonar no célula pequeña (CPNCP).

Métodos: Se incluyeron 296 pacientes diagnosticados de CPNCP para realizar la USEB-PATB. Se consideró un procedimiento sistemático cuando se conseguía acceder al menos a un ganglio de cada una de las estaciones 4R, 4L y 7 con obtención de muestras satisfactorias. El número de regiones en el que se obtuvieron muestras satisfactorias fue registrado y se calculó la sensibilidad y VPN. Éste último, tomando como referencia los resultados de la estadificación postquirúrgica sistemática.

Resultados: mediante USEB-PATB se detectó enfermedad en estadio N2/N3 en 150 pacientes (50.7%). Para el grupo con enfermedad en estadio N0/N1 se consideró un procedimiento sistemático en 98 de ellos (72.6%). La USEB-PATB fue considerada equivalente a la mediastinoscopia en 248: aquellos con enfermedad N2/N3 y los estadificacos N0/N1 con resultados negativos tras la realización sistemática de la técnica (83.8%). La sensibilidad y el VPN del procedimiento fueron del 96.8% y 93.6% respectivamente.

Conclusión: La obtención de muestras de forma sistemática en las estaciones ganglionares 4R, 4L y 7 se llevó a cabo en tres cuartas partes de los pacientes en estadio I/II tras el procedimiento. Con esta metodología se alcanzó una sensibilidad y un VPN por encima del 90%, resultados equiparables a los descritos mediante mediastinoscopia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa neoplásica de muerte en el mundo y una de las enfermedades de origen respiratorio que ocasiona mayor mortalidad.

Entre los factores dependientes del tumor, el valor pronóstico y terapéutico de la estirpe histológica y del estadio (clasificación TNM) están fuera de duda.

Dada la elevada incidencia, desde la década de los 50 se han llevado a cabo numerosos programas de ensayos de cribado poblacional en individuos de alto riesgo (varones adultos fumadores), pudiéndose diagnosticar una alta proporción de estadios iniciales consiguiendo una tasa de resecabilidad elevada, pero no se ha obtenido una clara mejoría de la supervivencia.

La clave de este hecho podría encontrarse en que tal vez no todos los casos se encontraban adecuadamente dentro del estadio tributario a tratamiento quirúrgico, y de ahí que no se obtuviese la supervivencia esperada.

El carcinoma pulmonar no célula pequeña incluye a las estirpes de adenocarcinoma, carcinoma escamoso y carcinoma de célula no pequeña inespecífico.

En cuanto al circuito que habitualmente se sigue en el cáncer de pulmón; una vez determinada la celularidad y descartada metástasis asociada el paciente se considera tributario a tratamiento quirúrgico siempre que el riesgo del mismo sea admisible. Cuando existe sospecha sugerida por la TC torácica de que puede existir malignidad a nivel ganglionar en el mediastino se procede, generalmente, a la toma de tejido a dicho nivel para determinar el estadiaje de la enfermedad. El procedimiento utilizado clásicamente y de mayor VPN para este fin ha sido la mediastinoscopia, técnica de acceso quirúrgico que se lleva a cabo bajo anestesia general y que consiste en el acceso

directo a los ganglios mediastínicos paratraqueales y subcarinales para su estudio anatomopatológico.

La posibilidad de poder acceder al mediastino mediante una técnica de rendimiento diagnóstico equiparable a la mediastinoscopia pero evitando los riesgos y complicaciones que conllevan un procedimiento quirúrgico, es un aspecto importante a tener en cuenta.

Desde la década de los 90 se había llevado a cabo la punción de los ganglios mediastínicos a través de la pared esofágica guiada mediante ecografía endoscópica, no obstante, la dificultad de acceso de determinadas estaciones linfáticas es una de las razones que ha hecho que la mediastinoscopia continuase siendo la técnica de referencia con el mayor valor VPN en el estudio de la afectación metastásica mediastínica.

La punción aspirativa transtraqueal convencional también denominada “a ciegas”, tiene, como su propio nombre indica, el principal inconveniente de que se accede de forma imprecisa, haciendo que su utilización haya quedado restringida a los casos de un tamaño ganglionar suficiente y en localizaciones anatómicas que permitan su fácil punción. La aspiración con aguja transtraqueal “a ciegas” de los ganglios mediastínicos tiene una especificidad próxima al 100% para la estadificación del cáncer de pulmón, pero una sensibilidad variable, solamente considerada óptima cuando se accede a ganglios con tamaño suficiente ⁽¹⁾.

La solución lógica al principal problema de acceso al mediastino mediante punción aspirativa “a ciegas”, sería añadir una técnica de imagen que permitiese la visualización de las estructuras mediastínicas para así poder puncionar los ganglios linfáticos diana, sin dañar vasos u otros tejidos.

El uso de la ultrasonografía endobronquial (USEB) previamente a la punción aspirativa transbronquial (PATB) aumenta la sensibilidad de la técnica (**anexo 1**) ⁽²⁾.

Por otro lado, la PATB guiada en tiempo real por USEB ha mejorado los resultados, proporcionando la visualización ecográfica directa, junto con una alta precisión en la medida ganglionar ⁽³⁾.

En la mayoría de los estudios se ha documentado una sensibilidad superior al 80% y una especificidad próxima al 100% ^(4,5).

Esta técnica para la identificación de metástasis de cáncer pulmonar a nivel mediastínico obtuvo inicialmente valores predictivos negativos muy variables⁽⁵⁾. Las discrepancias parecían atribuirse, en parte, a las características de los pacientes, pero los factores relacionados con la sistemática del procedimiento son, probablemente, determinantes en el VPN. Es decir, es probable que los resultados obtenidos no se correspondiesen a su VPN real debido a que no se establecieron unos parámetros mínimos en el procedimiento que hiciesen del mismo una exploración de calidad suficiente.

La incertidumbre del VPN de la USEB-PATB en la estadificación del cáncer de pulmón complica las decisiones terapéuticas, lo que ha influido en que se mantenga el uso de otras técnicas preoperatorias (punción-aspiración guiada por ecografía transesofágica o mediastinoscopia) cuando se obtiene un resultado negativo mediante esta técnica ^(6,7).

La propuesta de este estudio es que la diferencia de valores en el VPN de la técnica es debida a la meticulosidad del procedimiento, es decir, que deberían establecerse unos requerimientos básicos cuyo cumplimiento hiciera fiable el resultado obtenido mediante la técnica.

El objetivo de este estudio ha sido determinar la sensibilidad de la USEB-PATB para la identificación de enfermedad en estadio III en pacientes con CPNCP y también, identificar los requisitos mínimos para una obtención de muestras que se asociará a una alta sensibilidad y a un elevado VPN. Conseguir que la PATB sea un procedimiento con

un elevado VPN, hace que sea una técnica equivalente a la mediastinoscopia y, por tanto, que los pacientes con resultados negativos en las muestras obtenidas se conviertan en posibles candidatos a cirugía de resección sin requerir de otros procedimientos adicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS:

POBLACIÓN

En este estudio retrospectivo se incluyeron todos aquellos pacientes con diagnóstico definitivo de CPNCP que fueron derivados a la Unidad de Cáncer Pulmonar para estadiaje mediante USEB-PATB entre abril de 2005 y marzo de 2009.

A todos se les realizó un TC torácico y de abdomen superior (Marconi M8000, Phillips, Best, Países Bajos) como máximo un mes antes de la realización de la USEB-PATB. Se consideró que los ganglios con un diámetro menor de más de 10 mm estaban aumentados de tamaño ⁽⁸⁾.

Se excluyeron aquellos pacientes con alteraciones en la coagulación o enfermedades hemorrágicas y también aquellos que rechazaron firmar el consentimiento informado.

El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética Regional (referencia: 0901612 FIS).

PROCEDIMIENTO

La técnica se llevó a cabo bajo sedación y anestesia local utilizando lidocaína tópica en aerosol y midazolam por vía endovenosa según las recomendaciones estándares ⁽⁹⁾.

El ecobroncoscopio utilizado (BF-UC 160 F-OL8, Olympus Optical Co, Ltd, Tokio, Japón) dispone de un transductor distal que es capaz de generar imágenes lineales paralelas del tejido mediastínico paratraqueal y parabronquial (**anexo 2**).

También dispone de un canal de trabajo para realizar las punciones.

Los ganglios linfáticos mediastínicos (de localización laterotraqueal, subcarinal,) y de la región hiliar e interlobar fueron explorados colocando el extremo distal del ecobroncoscopio en contacto con la pared de la tráquea o del bronquio, lo cual permite obtener una imagen ultrasonográfica del ganglio. Siempre que fue posible, se midieron

los diámetros menor y mayor. Cuando la imagen conseguida no presentaba suficiente definición se inflaba el globo con suero para favorecer un mejor contacto **(anexo 3)**.

El hecho de que el procedimiento permita obtener imágenes con la técnica Doppler favorece diferenciar los ganglios de las estructuras vasculares.

Todos los ganglios mediastínicos con un diámetro menor igual o superior a 5 milímetros según la visualización directa del ultrasonido fueron puncionados ⁽¹⁰⁾.

Teniendo en cuenta que se utilizaba la misma aguja para puncionar todos los ganglios del mismo paciente, siempre se empezaba por los ganglios que podrían implicar un peor pronóstico.

La aguja de calibre 22G de diámetro utilizada para la punción y especialmente diseñada para USEB-PATB (NA-201SX-4022, Olympus Optical Co. Ltd.) **(anexo 2)** se introdujo a través del canal del ecobroncoscopio hasta acceder a la luz traqueal e impulsada a través del catéter puncionando la pared traqueal o bronquial hasta alcanzar el ganglio, siempre bajo la visión ecográfica. **(anexo 4)**.

La presión negativa se mantuvo en el extremo proximal de la aguja, se aspiró la muestra y se realizó el estudio citológico “in situ” por el anatomopatólogo. La punción se repitió hasta un máximo de tres veces, cuando la muestra se consideró insuficiente, o contenía células bronquiales o sanguíneas solamente ⁽¹¹⁾.

Las muestras se clasificaron según si se habían obtenido de ganglios citológicamente normales (conteniendo linfocitos) o de ganglios metastásicos que contenían células malignas.

Según resultados de estudios previos, los ganglios con un diámetro menor inferior a 5 milímetros son considerados como muy probablemente no metastásicos y por ello no fueron objetivo de punción ⁽¹⁰⁾.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se introdujeron en una base de datos y se analizaron empleando el software SPSS, versión 15.0 (Chicago, IL). Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas; las variables continuas, como media +/- desviación estándar (DE) y los datos de distribución no-normal, como medianas y rangos intercuartílicos (RIQ).

La especificidad y valor predictivo positivo de la USEB-PATB no se evaluaron en este estudio; sino que se asumió un valor del 100 %, según resultados previos ⁽⁴⁾. Una vez excluidos los pacientes con enfermedad en estadio IV y también aquellos considerado no aptos para cirugía terapéutica tras la evaluación de la función pulmonar ⁽¹²⁾, se determinó la sensibilidad y el VPN de la USEB-PATB para la detección de metástasis ganglionares mediastínicas del CPNCP.

Se consideró como patrón de referencia los resultados obtenidos mediante disección ganglionar mediastínica sistemática en la resección terapéutica.

Se calculó el número de regiones ganglionares del mediastino con muestras satisfactorias obtenidas por la USEB-PATB y se determinó el porcentaje de pacientes en los que se había realizado USEB-PATB sistemática; definiéndola como un procedimiento de obtención de muestras representativas de uno o más ganglios en las regiones 4R, 4L y 7 siempre y cuando se identificasen ganglios ≥ 5 mm ⁽¹⁾.

La significación estadística se fijó a un nivel de $p \leq 0,05$.

RESULTADOS:

POBLACIÓN Y MUESTRAS

La obtención de muestras mediante USEB-PATB se realizó en una población de 296 pacientes con CPCNP con una edad media de 63 ± 10 años; de ellos, 182 (61,5 %) tenían ganglios mediastínicos con un eje menor de diámetro superior a 10 mm en la TC (**Tabla 1**). Se realizaron un total de 803 procedimientos de obtención de muestras a través de la USEB-PATB, 675 (84,1 %) en localización mediastínica y 128 (15,9 %) en localización hilar o interlobar.

Cuando se examinó por ultrasonografía, el diámetro medio de eje corto de los ganglios mediastínicos e hiliares fue de 10 mm (RIQ: 7-14) y 8 mm (RIQ: 6-11), respectivamente (**Tabla 2**).

Mediante la USEB-PATB se obtuvieron muestras satisfactorias de 708 ganglios (88,2%), 243 de los cuales contenían células malignas (30,3%), y 465 contenían linfocitos normales (57,9%) (**Tabla 3**). Se obtuvieron 610 muestras satisfactorias de un total de 675 muestras de ganglios del mediastino (90,4 %), con un promedio de 2,1 ganglios por paciente (**Tabla 3**). No hubieron complicaciones destacables durante el procedimiento ni en las 48 horas posteriores.

SENSIBILIDAD Y VALOR PREDICTIVO NEGATIVO

La USEB-PATB confirmó metástasis ganglionar en el mediastino en 150 de los 296 pacientes incluidos (50,7 %). Se identificó afectación neoplásica mediastínica en 126 de los 182 pacientes (69,2 %) que presentaban adenopatías en la TC, y en 24 de los 114 pacientes (21,0 %) que el mediastino mostraba apariencia normal.

La proporción de muestras insatisfactorias fue baja y no significativamente diferente entre los pacientes con adenopatías mediastínicas (10 casos, 5,5 %) y aquellos con apariencia normal del mediastino (2 casos, 1,7 %) ($p=0.20$, prueba de χ^2).

Por lo tanto, el procedimiento permitió evitar la mediastinoscopia para realizar el estadiaje en estos 150 pacientes en estadio III de CPNCP, desestimándose mediante USEB-PATB la cirugía como primera línea terapéutica (50,7 %) (**Tabla 4**).

Una mediana de 2 ganglios (RIQ, 1-3) y 2 estaciones ganglionares (RIQ, 1-2) se muestrearon satisfactoriamente en los pacientes en estadios I y II tras la USEB-PATB ($n=135$); con una mediana de valor similar entre los pacientes con mediastino de apariencia “anormal” y “normal” en la TC ($p\leq 0,05$, test de U Mann-Whitney). La obtención sistemática de muestras del mediastino en las estaciones ganglionares 4R, 4L y 7 no se logró en 37 casos (ante la imposibilidad de acceder a los ganglios de una región o la obtención de muestras representativas) y sí se realizó en 98 de los pacientes incluidos (72,6%).

La mediastinoscopia y otros procedimientos de estadificación utilizados habitualmente se consideraron innecesarios en los 150 pacientes en los que se recuperaron células malignas mediante la USEB-PATB, y en 98 pacientes con resultados negativos en los que se habían cumplido los requisitos de muestreo sistemático que incluía las regiones 4R, 4L y 7.

En consecuencia, la USEB-PATB se consideró equivalente a la mediastinoscopia en 248 de los 296 pacientes incluidos (83.8 %).

De los 98 pacientes que mostraban ganglios mediastínicos normales en muestras de la USEB-PATB, 72 se consideraron candidatos para cirugía (73.5 %). Se excluyeron aquellos pacientes con metástasis a distancia o considerados no aptos para cirugía por la disminución de la función pulmonar.

Por medio de cirugía (mediastinoscopia o toracotomía) se confirmó la ausencia de malignidad en 67 pacientes (93%) que fueron tratados con éxito con lobectomía o neumonectomía.

En 5 pacientes, la disección ganglionar mostró resultados falsos negativos obtenidos con USEB-PATB: 4 casos debido a que los ganglios malignos se encontraban ubicados en regiones inaccesibles para la técnica (estaciones 5, 8 y 9) (**anexo 1 y Tabla 6**) y solamente un caso el que se obtuvo muestra satisfactoria de un solo ganglio de la estación 4R.

Los pacientes con resultados positivos para metástasis en uno o más ganglios mediastínicos (n=150) se agruparon con los pacientes tratados quirúrgicamente en los que se había practicado una USEB-PATB sistemática (n=72) para calcular la sensibilidad y el VPN del procedimiento de obtención de muestras (n=222), alcanzando valores de 96.8% y 93.0%, respectivamente, en esta submuestra (**Tabla 5**).

DISCUSIÓN

Este estudio confirma que la USEB-PATB es una técnica apropiada para obtener muestras de los ganglios a nivel mediastínico e hilar para en la estadificación del CPNCP en aquellos pacientes con TC del mediastino patológico o normal. Cuando este procedimiento determina células malignas en el mediastino, permite evitar la realización de mediastinoscopia en la mitad de los pacientes según nuestra serie. Por otra parte, las muestras representativas con resultado negativo para malignidad que han sido obtenidas tras una exploración sistemática que incluya las regiones ganglionares 4R, 4L y 7 se obtienen en hasta tres cuartas partes de los pacientes en estadíos I / II.

Con la obtención sistemática de las muestras, la sensibilidad y el VPN son superiores al 90% para la identificación de metástasis ganglionares mediastínicas, cifras que son equivalentes a la mediastinoscopia. En consecuencia, la USEB-PATB evita la realización de procedimientos quirúrgicos adicionales previos al tratamiento en más del 80% de los pacientes estudiados.

La mediastinoscopia es ampliamente aceptada como el estándar de referencia para la identificación de malignidad en los ganglios mediastínicos, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100% para la estadificación del cáncer de pulmón ^(1, 4, 13).

La mediastinotomía paraesternal es una técnica quirúrgica complementaria utilizada para la estadificación, cuando se sospecha que la enfermedad pueda haberse extendido a los ganglios de determinadas regiones que son inaccesibles a través de la mediastinoscopia convencional. Ambas técnicas son invasivas y, por consiguiente, conllevan riesgo quirúrgico, de ahí el interés en la búsqueda de técnicas alternativas mínimamente invasivas que puedan alcanzar una precisión similar.

La ultrasonografía endoscópica digestiva (USE) es una técnica que facilita visualizar y acceder a través de la pared esofágica a las regiones laterales izquierdas de la tráquea,

incluyendo la ventana aortopulmonar, subcarinal y paraesofágicas inferiores; aproximándose su sensibilidad a la de la mediastinoscopia ⁽¹⁴⁾. La USEB-PATB supera a otras técnicas ya que permite acceder a las estaciones mediastínicas e hiliares de forma bilateral y reducir la necesidad de cirugía en la estadificación del cáncer de pulmón ^(6, 15, 16, 17).

El procedimiento que se lleva a cabo tiene pocas complicaciones clínicamente relevantes ⁽¹⁸⁾ y ha mostrado una sensibilidad de más del 90% y una especificidad del 100% ^(1, 4, 5). Los datos obtenidos corroboran la seguridad de la práctica de esta técnica, ya que ninguno de los 296 pacientes incluidos en este estudio presentó complicaciones durante el procedimiento ni en las 48 horas siguientes.

La USEB-PATB confirmó metástasis ganglionares en el mediastino, y por tanto un estadio III en la quinta parte de pacientes que presentaban un mediastino aparentemente no patológico a nivel de la TC. En consecuencia, la USEB-PATB permitió no tener que realizar una mediastinoscopia de estadificación en 150 pacientes en estadio III de CPNCP demostrado por medio de este procedimiento ecográfico (50,7%). La sensibilidad de la USEB-PATB en el estudio fue del 96,8%, cifra equivalente a las publicadas en otras series que dispusieron de evaluación rápida con citopatólogo *in situ* ^(15, 16, 19) o que hayan realizado 3 punciones por ganglio en ausencia de evaluación citológica inmediata ^(7, 11).

En el presente estudio el muestreo satisfactorio de al menos un ganglio en las estaciones 4R, 4L y 7 fue posible en tres cuartas partes de los pacientes clasificados en estadios I/II después de la USEB-PATB.

La necesidad de este enfoque sistemático en la toma de muestras en los pacientes considerados candidatos para cirugía curativa no se ha destacado en trabajos previos, aunque sí se han sugerido unos requisitos mínimos en el procedimiento para que los

resultados obtenidos pudiesen considerarse equivalentes a los obtenidos mediante mediastinoscopia ⁽²²⁾. En el cálculo de la sensibilidad y VPN de USEB-PATB de este estudio sólo se consideran los procedimientos sistemáticos alcanzando cifras del 96,8% y 93,0%, respectivamente, dentro del rango de valores de la mediastinoscopia ⁽¹⁾.

La mediastinoscopia se consideró innecesaria en el 83,8% de los pacientes estudiados, incluyendo aquellos en los que se obtuvieron células neoplásicas en ganglios mediastínicos y también aquellos pacientes con resultado negativo para células malignas a dicho nivel.

Se ha sugerido la necesidad de un procedimiento de obtención de muestras en mediastino tras la realización de USEB-PATB y previamente a cirugía en pacientes de estadio I / II, teniendo en cuenta que el VPN de la punción guiada por USE (ultrasonografía esofágica) ha sido inferior al de la mediastinoscopia en algunas series ^(6, 7). Wallace y cols ⁽⁷⁾, en una serie de 138 pacientes examinados simultáneamente con USEB-PATB y USE, observaron que el VPN se incrementó de 88% a 97% cuando se combinaron ambas técnicas. Estos resultados se han reproducido en estudios posteriores ^(23, 24).

Nuestros resultados sugieren, sin embargo, que esta estrategia puede ser necesaria en sólo el 10%-20% de los pacientes, teniendo en cuenta que una exploración equivalente a la mediastinoscopia se consiguió en el 83,8% de los pacientes con muestreo sistemático mediante USEB-PATB. Sólo se obtuvieron 5 resultados falsos negativos después de la realización sistemática de USEB-PATB correspondientes a pacientes en estadio I/II tras el procedimiento, cuatro de ellos con metástasis ganglionares en zonas inaccesibles mediante la técnica.

La inaccesibilidad es también la principal causa de subestadificación con la mediastinoscopia ^(1, 25), y el uso de la USE como un procedimiento adicional puede

aumentar ligeramente el VPN (tanto de la USEB-PATB sistemática como de la mediastinoscopia) al permitir el acceso a los ganglios localizados en la ventana aortopulmonar y en el mediastino inferior ⁽²⁶⁾.

Una limitación en la realización de este estudio es el uso de la TC como técnica de imagen para evaluar el mediastino e hilios para la estadificación del cáncer pulmonar en lugar de utilizar la tomografía por emisión de positrones (PET), que proporciona una mayor sensibilidad y especificidad ^(19, 27). No obstante, la especificidad de la PET no se considera suficiente para un diagnóstico concluyente, que sólo puede conseguirse mediante muestras de tejido obtenidas mediante cirugía ^(19, 22, 27, 28) o mediante técnicas mínimamente invasivas, tales como la USEB-PATB ^(29, 30).

Aunque algunos autores consideran que la toma de muestras mediastínicas puede ser innecesaria en aquellos pacientes con cáncer de pulmón en estadio I/II que no presentan captación mediastínica patológica en la PET ⁽²²⁾, este concepto sigue siendo tema de debate dada la baja sensibilidad de la PET (<80%) en la identificación de la enfermedad N2/N3 ⁽²⁷⁾. Esto se confirmó en un estudio realizado por Herth y cols. que mostró malignidad en la décima parte de los pacientes con neoplasia pulmonar que no presentaban afectación mediastínica según la PET ⁽³¹⁾.

CONCLUSIONES

1. Este estudio confirma que la USEB-PATB puede convertirse en el método de elección para la estadificación del mediastino en pacientes con CPNCP, llegando a sustituir en la mayoría de los casos a la mediastinoscopia.
2. Esta técnica presenta la ventaja adicional de permitir la exploración de más áreas ganglionares respecto a la estadificación quirúrgica.
3. Este procedimiento eliminaría la necesidad de recurrir a la mediastinoscopia en más del 80% de los pacientes con CPNCP.
4. La utilización de procedimientos quirúrgicos no sería necesaria cuando se diagnostica de afectación mediastínica (situación que tiene lugar en la mitad de los pacientes de la serie presentada), y cuando se obtienen muestras negativas representativas de las estaciones 4R, 4L y 7 mediante la realización sistemática de USEB-PATB.
5. La USEB-PATB sistemática puede ser realizada en tres cuartas partes de los procedimientos practicados en pacientes en estadíos I/II después de la técnica, y alcanzará un VPN superior al 90% para la identificación afectación tumoral mediastínica, cifra equivalente a la mediastinoscopia.
6. En consecuencia, para que coincida con la exactitud de esta técnica quirúrgica, el uso de un segundo procedimiento en el mediastino, como la USE, sólo sería necesario en alrededor de una quinta parte de los pacientes con CPNCP, en los que la USEB-PATB no alcanzó los requisitos para ser considerados como procedimiento sistemático.

BIBLIOGRAFÍA

1. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer. *Chest*.2007;132:202s-220s.
2. Herth F, Becher HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration: A randomized trial. *Chest*. 2004;126:1005-1006.
3. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, et al. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax* 2003;58:1083-1086.
4. Adams K, Shah PL, Edmonds L, 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;64:752-762.
5. Varela-Lema L, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J*.2009; 33:1156-1164.
6. Vilmann P, Krasnik M, Larsen SS, et al. Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*. 2005;37:833-9.
7. Wallace MB, Pascual JMS, Raimondo M, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*.2008; 299:540-546.
8. Colice GL. Chest CT for known or suspected lung cancer. *Chest*. 1994;106:153-50.
9. British Thoracic Society Guidelines on Diagnostic Flexible Bronchoscopy. *Thorax*.2001;56(suppl 1):1-21.

- 10.**Garcia-Olivé I, Monsó E, Andreo F et al. Sensitivity of linear endobronchial ultrasonography and guided transbronchial needle aspiration for the identification of nodal metastasis in lung cancer staging. *Ultrasound Med Biol.*2009;35:1271-7.
- 11.**Lee HS, Lee GK, Lee HS, et al. Hwangbo B. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer. How many aspirations per target lymph node station? *Chest.* 2008; 134:368-374.
- 12.**Colice GL, Shafazand S, Griffin JP, et al. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery. *Chest.* 2007;132:161s-177s.
- 13.**Tolozza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of the current evidence. *Chest.* 2003;123:157s-166s.
- 14.**Larsen SS, Vilmann P, Krasnik M,et al. Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging. *Lung Cancer.* 2005;48:85-92.
- 15.**Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, et al. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J.* 2005;25:416-421.
- 16.**Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer.* 2005;50:347-354.
- 17.**Herth FJF, Eberhard R, Vilmann P, et al. Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax.* 2006;61:795-798.

- 18.**Vilmann P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of the chest: little to loose, much to gain. *Eur Respir J.* 2005;25:400-401.
- 19.**Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. *Chest.* 2006;130:710-718 .
- 20.**Herth JF, Ernst A, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur. Respir. J.* 2006;28:910-914.
- 21.**Block MI. Endobronchial ultrasound for lung cancer staging: how many stations should be sampled? *Ann thorac Surg* 2010; 89:1582-7.
- 22.**De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, et al. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32:1-8.
- 23.**Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, et al. Combined Endoesophageal- Endobronchial Ultrasound-guided, fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest* 2010; Feb 12 [Epub ahead of print].
- 24.**Szulubowski A, Zielinski M, Soja J, 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 Cardiothorac Surg* 2009; Dec 18 [Epub ahead of print]).
- 25.**Lemaire A, Nikolic I, Petersen T, et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thoracic Surg* 2006; 82:1185-9.

- 26.**Detterbeck F, Puchalski J, Rubinowitz A, et al. Classification of the thoroughness of mediastinal staging of lung cancer. *Chest* 2010; 137:436-442.
- 27.**Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of nonsmall cell lung cancer: ACCP Evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007; 132:178-201.
- 28.**Hara M, Shiraki N, Itoh M, et al. A problem in diagnosing N3 disease using FDG-PET in patients with lung cancer. High false positive rate with visual assessment. *Ann Nucl Med* 2004; 18:483-8.
- 29.**Bernasconi M, Chhajed PN, Gambazzi F, et al. Combined transbronchial needle aspiration and positron emission tomography for mediastinal staging of NSCLC. *Eur Respir J* 2006; 27:889-894.
- 30.**Plat G, Pierard P, Haller A, et al. Endobronchial ultrasound and positron emission tomography positive of mediastinal lymph nodes. *Eur Respir J* 2006; 27:276-281.
- 31.**Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and PET normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008 133 (4):887-91.

TABLAS:

TABLA 1- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA NO CÉLULA PEQUEÑA *.

PACIENTES (número total)	296
EDAD (años)	63 ±10
GÉNERO FEMENINO	42 (14.2)
HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS	
➤ Nódulo pulmonar	82 (27.7)
➤ Masa pulmonar	188 (63.5)
➤ Otros hallazgos patológicos	26 (8.8)
➤ Ganglios mediastínicos con eje menor de diámetro > 10mm	182 (61.5)
DIAGNÓSTICO FINAL	
➤ Adenocarcinoma	124 (41.9)
➤ Carcinoma escamoso	82 (27.7)
➤ Carcinoma célula grande	11 (3.7)
➤ Carcinoma no célula pequeña	79 (26.7)

*Los datos han sido expresados como media ± desviación estándar o número (%) de pacientes.

TABLA 2- CARACTERÍSTICAS DE LOS GANGLIOS EXPLORADOS MEDIANTE USEB-PATB*.

GANGLIOS EXPLORADOS (nº)	803
GANGLIOS MEDIASTÍNICOS (nº)	675 (84.1)
➤ Nivel 2 lateral derecho traqueal	12 (1.5)
➤ Nivel 2 lateral izquierdo traqueal	2 (0.2)
➤ Nivel 4 lateral derecho traqueal	177 (22.0)
➤ Nivel 4 lateral izquierdo traqueal	91 (11.3)
➤ Nivel 7 subcarinal	390 (48.6)
➤ Nivel 5 ventana aortopulmonar	3 (0.4)
➤ Diámetro eje menor (mm)	10 (7-14)
GANGLIOS LOBARES (nº)	128 (15.9)
➤ Nivel 10	66 (8.2)
➤ Nivel 11/12	62 (7.7)
➤ Diámetro eje menor (mm)	8 (6-11)

*Los datos han sido expresados como número (%) de ganglios o mediana (rango intercuartílico).

TABLA 3- RESULTADOS DE USEB-PATB*.

GANGLIOS EXPLORADOS (n°)	803
GANGLIOS NORMALES (n°)	465 (57.9)
GANGLIOS PATOLÓGICOS (n°)	243 (30.3)
Tipo de celularidad maligna:	
➤ Adenocarcinoma	112 (14.5)
➤ Carcinoma escamoso	36 (4.5)
➤ Carcinoma no célula pequeña no especificado	95 (11.8)
MUESTRAS INSATISFACTORIAS (n°)	90 (10.2)
Tipo de celularidad motivo por el que la muestra era insatisfactoria:	
➤ Células sanguíneas, bronquiales o material insuficiente	79 (9.8)
➤ Células atípicas	11 (1.4)

*Los datos han sido expresados como número (%) de ganglios.

TABLA 4- RESULTADOS DE ESTADIAJE MEDIANTE USEB-PATB*

	ADENOPATÍAS MEDIASSTÍNICAS EN TC^(a)		MUESTRA TOTAL
	PRESENTES	AUSENTES	296
Pacientes (n°)	182	114	
Aspiración con aguja de los ganglios mediastínicos			
▪ ≥ 1 ganglio maligno	126 (69.2)	24 (21.0)	150 (50.7)
Adenocarcinoma	61 (33.5)	11 (9.6)	72 (24.3)
Carcinoma escamoso	19 (10.4)	4 (3.5)	23 (7.7)
Carcinoma no célula pequeña inespecífico	46 (25.3)	9 (7.9)	55 (18.6)
▪ Ganglios normales	42 (23.1)	76 (67.7)	119 (40.2)
▪ Ausencia de ganglios > 5mm ^(b)	4 (2.2)	12 (10.5)	15 (5.4)
▪ Muestras insatisfactorias ^(c)	10 (5.5)	2 (1.8)	12 (4.0)
Estadificación ganglionar mediante USEB-PATB a tiempo real ^(d)			
▪ N3	8.4 (4.4)	2 (1.7)	10 (3.4)
▪ N2	118 (68.4)	22 (19.3)	140 (47.3)
▪ Estadío III ^(e)	126 (69.2)	24 (21.0)	150 (50.7)
▪ Estadío I/II ^(e)	47 (25.8)	88 (77.2)	135 (45.6)
▪ Indeterminado	9 (4.9)	2 (1.7)	11 (3.7)

* Los datos han sido expresados como número (%) de pacientes.

Aclaraciones Tabla 4:

- a) Se consideró que existían adenopatías mediastínicas cuando mediante TC se identificaba un diámetro ganglionar > 10 mm.
- b) Se consideran ganglios normales en base a publicaciones previas ⁽¹⁾
- c) Células que contienen solamente sangre, células bronquiales, material insuficiente o resulta no diagnóstica para atipia.
- d) Clasificación clínica tras realizar USEB-PATB.
- e) La estadificación ganglionar según las muestras se llevará a cabo únicamente con independencia de estadio T o M.

TABLA 5- Estadíaje postquirúrgico de pacientes estadiados como N0/N1 mediante USEB-PATB*.

PACIENTES A LOS QUE SE REALIZÓ MUESTREO	
SISTEMÁTICO MEDIANTE USEB-PATB (n°)	72
➤ N 0	59 (81.9)
➤ N 1	8 (11.1)
➤ N 2	5 (6.9)
• Regiones N2 inaccesibles	4
• Regiones accesibles con muestras insatisfactorias	0
• Regiones con tejido ganglionar normal	1
VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)	93.0

* Los datos han sido expresados como número (%) de pacientes. El patrón oro (*gold standard*) fue la disección sistemática mediante toracotomía de los ganglios de las estaciones 4L, 4R y 7, con obtención de muestras satisfactorias de los mismos.

TABLA 6-

NOMENCLATURA, NUMERACIÓN Y DELIMITACIÓN DE LOS GRUPOS ADENOPÁTICOS SEGÚN THE AMERICAN THORACIC SOCIETY

Se mantienen las letras R y L, de right, derecho, y left, izquierdo, respectivamente, a fin de conservar la nomenclatura original

1. Grupo paratraqueal superior derecho (2R)

Adenopatías a la derecha de la línea media de la tráquea, entre la intersección del margen caudal de la arteria innominada con la tráquea y el ápex del pulmón.

Incluyen adenopatías mediastínicas derechas más altas

2. Grupo paratraqueal superior izquierdo (2L)

Adenopatías a la izquierda de la línea media de la tráquea, entre el borde superior del arco aórtico y el ápex del pulmón, que incluyen las adenopatías mediastínicas izquierdas más altas

3. Grupo paratraqueal inferior derecho (4R)

Adenopatías a la derecha de la línea media de la tráquea entre el borde cefálico de la vena ázigos y la intersección del margen caudal de la arteria braquiocefálica con el lado derecho de la tráquea. Incluyen algunas adenopatías pretraqueales y paracava

4. Grupo paratraqueal inferior izquierdo (4L)

Adenopatías a la izquierda de la línea media de la tráquea, entre el punto más superior del arco aórtico y el nivel de la carina, medial al ligamento arterioso.

Incluye algunas adenopatías pretraqueales

5. Grupo aortopulmonar (5)

Adenopatías subaórticas y paraórticas, laterales al ligamento arterioso o a la aorta o arteria pulmonar izquierda, proximal a la primera rama de la arteria pulmonar izquierda

6. Grupo mediastínico anterior (6)

Adenopatías anteriores a la aorta ascendente o arteria innominada (incluyen algunas adenopatías pretraqueales y preaórticas)

7. Grupo subcarínico (7)

Adenopatías inferiores a la carina traqueal pero no asociadas con los bronquios lobares inferiores o arterias del pulmón

8. Grupo paraesofágico (8)

Adenopatías dorsales a la pared posterior de la tráquea y a derecha o izquierda de la línea media del esófago (incluye retrotraqueal pero no adenopatías subcarínicas)

9. Grupo del ligamento pulmonar (9)

Adenopatías en el ligamento pulmonar derecho o izquierdo

10. Grupo traqueobronquial derecho (10R)

Adenopatías a la derecha de la línea media de la tráquea, desde el nivel del borde superior de la vena ázigos al origen del bronquio del lóbulo superior derecho

11. Grupo peribronquial izquierdo (10L)

Adenopatías a la izquierda de la línea media de la tráquea entre la carina y el bronquio del lóbulo superior izquierdo y medial al ligamento arterioso

12. Grupo intrapulmonar (11)

13. Adenopatías, derechas o izquierdas, distales al bronquio principal o carina secundaria (incluyen adenopatías interlobares, lobares y segmentarias)

(Diagnóstico y estadificación del carcinoma broncogénico , NORMATIVAS SEPAR)

TABLA 7- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA NO CÉLULA PEQUEÑA

<u>Componente de la clasificación</u>	<u>Novedades introducidas</u>
<u>T</u>	<p>T1 se subclasifica en:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T1a: tumor ≤ 2 cm ▪ T1b: tumor > 2 cm y ≤ 3 cm <p>T2 se subclasifica en:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ T2a: tumor > 3 cm y ≤ 5 cm (o tumor con cualquiera de los descriptores de T2, ≤ 5 cm) ▪ T2b: tumor > 5 cm y ≤ 7 cm <p>T2 > 7 cm se reclasifica como T3</p> <p><u>T4 por nódulo/s adicional/es en el mismo lóbulo del tumor primario se reclasifica como T3</u></p> <p>M1 por nódulo/s adicional/es en lóbulo homolateral diferente de aquél del tumor primario se reclasifica como T4</p> <p>T4 por derrame pleural maligno se reclasifica como M1a</p>
<u>N</u>	Sin cambios
<u>M</u>	<p>M1 se subclasifica en:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ M1a: nódulo/s tumoral/es separado/s en un lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o derrame pleural (o pericárdico) maligno ▪ M1b: metástasis distantes

TABLA 8- ZONAS GANGLIONARES

1 Ganglios cervicales bajos

Límite superior: Margen inferior del cartílago cricoides

Límite inferior: en la línea media, el borde superior del manubrio esternal

1L y 1R delimitados por la línea media de la tráquea.

2 Ganglios paratraqueales superiores

Límite superior: en la línea media, el borde superior del manubrio

2R Límite inferior: intersección del margen caudal de la vena innominada con la tráquea

2L Límite inferior: borde superior del arco aórtico

En cuanto a las estaciones 2 y 4, la línea media oncológica es a lo largo del margen lateral izquierdo de la tráquea.

3p Ganglios retrotraqueales

Límite superior: ápex del tórax

Límite inferior: carina

4 Ganglios paratraqueales inferiores

Límite superior: los límites inferiores de las estaciones 2R y 2L

4R Límite inferior: borde inferior de la vena ácigos

4L: incluye los ganglios a la izquierda del margen lateral izquierdo de la tráquea, mediales al ligamento arterioso

Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda

5 Subaórticos (ventana aorto-pulmonar)

Ganglios subaórticos laterales al ligamento arterioso

Límite superior: el borde inferior del arco aórtico

Límite inferior: borde superior de la arteria pulmonar principal izquierda

7 Ganglios subcarinales

Límite superior: la carina de la tráquea

Límite inferior: el límite superior del bronquio lobar inferior en la izquierda; el límite inferior del bronquio intermediario en la derecha

10 Ganglios hiliares

Incluye los ganglios adyacentes a los bronquios principales y vasos hiliares incluyendo las porciones proximales de las venas pulmonares y la arteria pulmonar principal

Límite superior: los límites inferiores de las estaciones 4R y 4L

Límite inferior: región interlobar bilateralmente

11 Ganglios interlobares

Entre el origen del bronquio lobar

11s: entre el bronquio lobar superior y bronquio intermediario en la derecha

11i: entre el bronquio del lóbulo medio y el inferior en la derecha

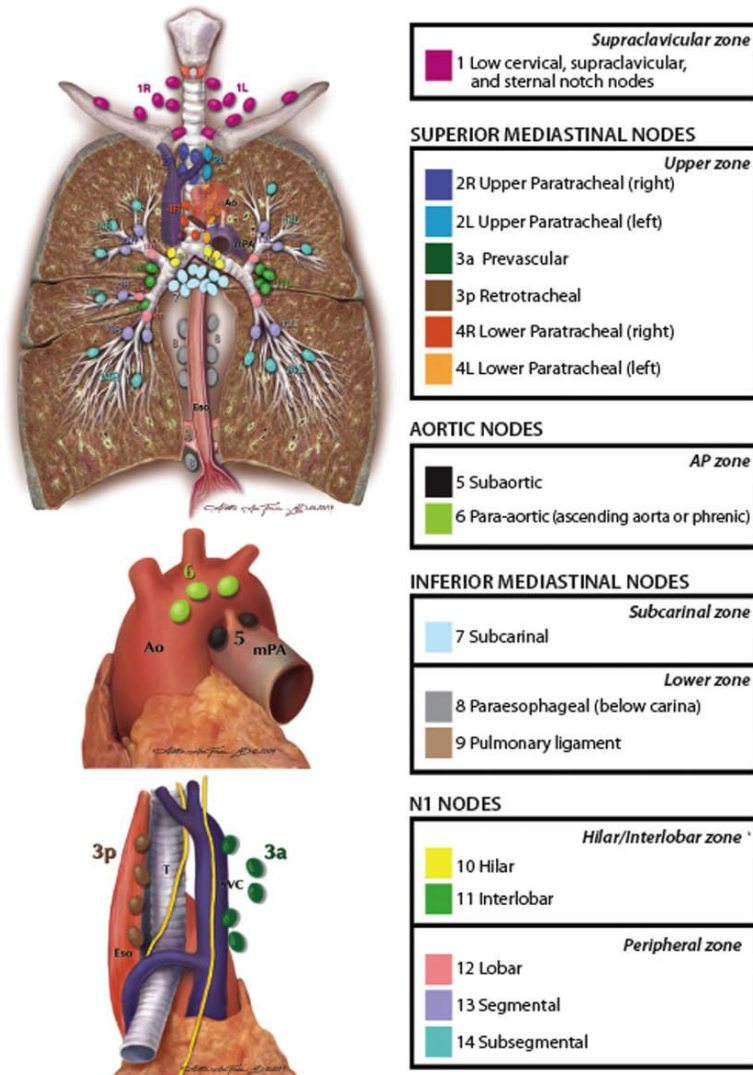
12 Ganglios lobares

Adyacentes al bronquio lobar

ANEXOS

ANEXO 1. MAPA DE ESTACIONES GANGLIONARES

MAPA DE ESTACIONES GANGLIONARES



ANEXO 2. ECOBRONCOSCOPIO CON AGUJA DE PUNCIÓN-ASPIRACIÓN



De izquierda a derecha:

1. Colocación de ecobroncoscopio (en negro) y adaptación en él de la aguja de punción (en blanco).
2. Fijación del nivel de la aguja previamente a inicio de punción.

(Imagen cedida por Servicio de Endoscopia Respiratoria de H.U.G.T i Pujol).

ANEXO 3. IMAGEN ECOGRÁFICA GANGLIONAR

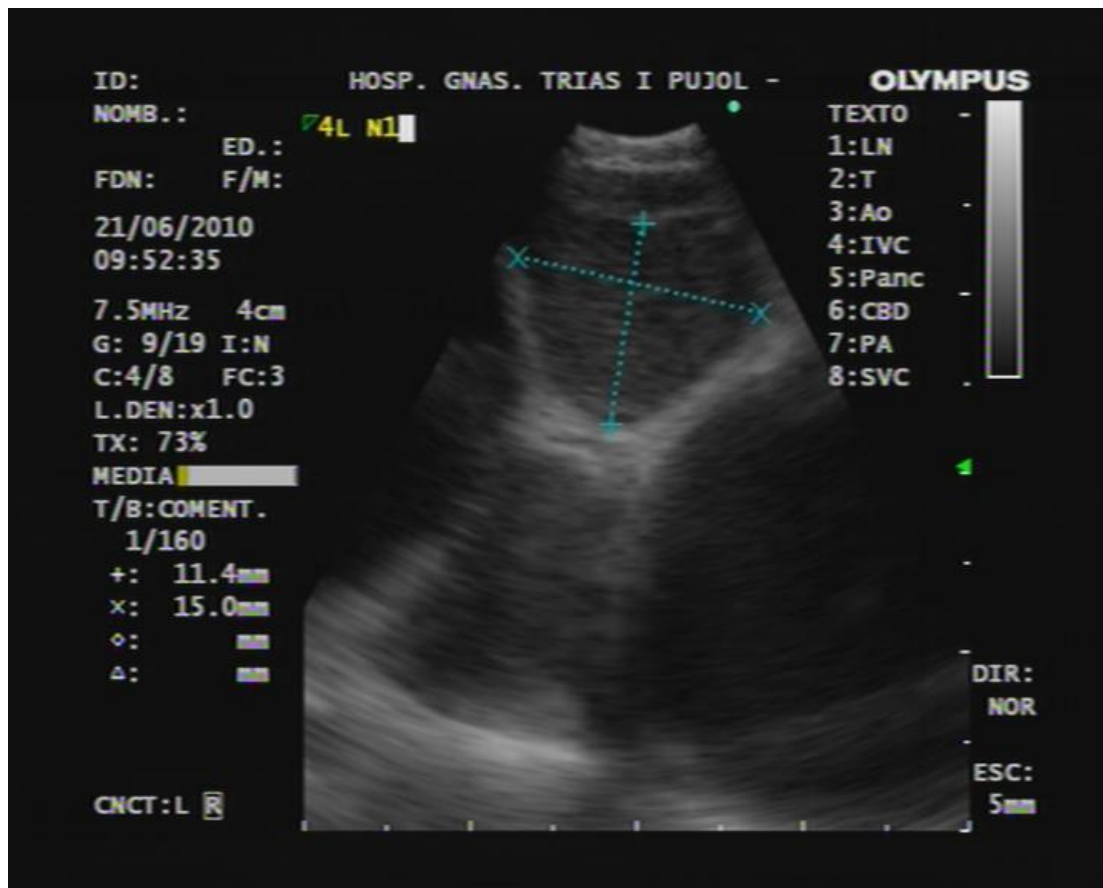


Imagen ecográfica de ganglio en estación 4L. Se han medido los diámetros del eje menor y mayor, especificados en el margen izquierdo de la imagen.

(Imagen cedida por Servicio de Endoscopia Respiratoria de H.U.G.T i Pujol).

ANEXO 4. IMAGEN ECOGRÁFICA DE PUNCIÓN GANGLIONAR



Imagen ecográfica de punción ganglionar. El punto verde superior derecho marca la zona de entrada de la aguja.

(Imagen cedida por Servicio de Endoscopia Respiratoria de H.U.G.T i Pujol).

AGRADECIMIENTOS :

Quisiera mostrar mi más sincero agradecimiento a Eduard Monsó Molas y a Felipe Andreo García por la supervisión del trabajo aquí expuesto además de su importante colaboración en la ejecución del procedimiento junto con Jose Sanz Santos. También a Adoración Ruiz y Adela Barrios por su asistencia técnica así como destacar la colaboración del Servicio de Anatomía Patológica, Cirugía Torácica, Oncología y Radiodiagnóstico del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol sin los cuales este trabajo no hubiese sido posible.

