



Original

Predicción en tiempo real de la malignidad de ganglios linfáticos mediastínicos mediante ecografía endobronquial



Hanaa Shafiek^{a,c}, Federico Fiorentino^a, Alejandro David Peralta^a, Enrique Serra^b, Blanca Esteban^b, Rocío Martínez^a, Maria Angels Noguera^a, Pere Moyano^e, Ernest Sala^{a,d}, Jaume Sauleda^{a,d} y Borja G. Cosío^{a,d,*}

^a Departamento de Medicina Respiratoria, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^b Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Departamento de Enfermedades del Tórax, Facultad de Medicina, Universidad de Alejandría, Alejandría, Egipto

^d Ciber de Enfermedades Respiratorias (Ciberes), España

^e Departamento de Anestesiología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de septiembre de 2013

Aceptado el 16 de diciembre de 2013

On-line el 8 de febrero de 2014

Palabras clave:

Ecografía endobronquial

Ganglio linfático mediastínico

Estadificación de cáncer de pulmón

R E S U M E N

Objetivo: Evaluar la utilidad de diferentes características ecográficas para diferenciar los ganglios linfáticos (GL) benignos y malignos mediante ecografía endobronquial (EBUS) y validar una puntuación para una aplicación clínica *en tiempo real*.

Métodos: Se analizaron 208 GL mediastínicos procedentes de 141 pacientes. Dos observadores evaluaron de manera independiente 6 criterios ecográficos diferentes (eje menor ≥ 10 mm, forma, margen, ecogenicidad y estructura hilar central [EHC] y presencia de densidad hiperecogénica). Se generó una puntuación simplificada en la que a la presencia de márgenes bien definidos, la forma redondeada y el eje menor ≥ 10 mm se les asignaba una puntuación de 1 y a la ecogenicidad heterogénea y la ausencia de EHC se les asignaba una puntuación de 1,5. La puntuación se evaluó prospectivamente para la aplicación clínica *en tiempo real* en 65 GL durante la EBUS llevada a cabo por 2 operadores experimentados en 39 pacientes. Estos criterios se correlacionaron con los resultados histopatológicos, y se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN).

Resultados: La heterogeneidad y la ausencia de EHC fueron los parámetros que mostraron la máxima sensibilidad y VPN ($\geq 90\%$) en la predicción de la malignidad de los GL, con una coincidencia interobservadores aceptable (92 y 87%, respectivamente). En la aplicación *en tiempo real*, la sensibilidad y la especificidad de la puntuación > 5 fueron del 78 y del 86%, respectivamente; tan solo la ausencia de EHC, la forma redondeada y el tamaño de los GL mostraron una asociación significativa con la malignidad de estos.

Conclusiones: La combinación de diferentes criterios ecográficos puede ser útil en la predicción de la malignidad de los GL mediastínicos y válida para una aplicación clínica *en tiempo real*.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Real-Time Prediction of Mediastinal Lymph Node Malignancy by Endobronchial Ultrasound

A B S T R A C T

Objective: To evaluate the utility of different ultrasonographic (US) features in differentiating benign and malignant lymph node (LN) by endobronchial ultrasound (EBUS) and validate a score for real-time clinical application.

Methods: 208 mediastinal LN acquired from 141 patients were analyzed. Six different US criteria were evaluated (short axis ≥ 10 mm, shape, margin, echogenicity, and central hilar structure [CHS], and presence of hyperechoic density) by two observers independently. A simplified score was generated where the presence of margin distinction, round shape and short axis ≥ 10 mm were scored as 1 and heterogeneous echogenicity and absence of CHS were scored as 1.5. The score was evaluated prospectively for real-time clinical application in 65 LN during EBUS procedure in 39 patients undertaken

Keywords:

Endobronchial ultrasound

Mediastinal lymph node

Lung cancer staging

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borja.cosio@ssib.es (B.G. Cosío).

by two experienced operators. These criteria were correlated with the histopathological results and the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values (PPV and NPV) were calculated.

Results: Both heterogeneity and absence of CHS had the highest sensitivity and NPV ($\geq 90\%$) for predicting LN malignancy with acceptable inter-observer agreement (92% and 87% respectively). On real-time application, the sensitivity and specificity of the score > 5 were 78% and 86% respectively; only the absence of CHS, round shape and size of LN were significantly associated with malignant LN.

Conclusions: Combination of different US criteria can be useful for prediction of mediastinal LN malignancy and valid for real-time clinical application.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La obtención de muestras de ganglios linfáticos (GL) es esencial para llevar a cabo una estadificación exacta del cáncer de pulmón. La ecografía endobronquial (EBUS) es una técnica que combina la visualización endoscópica con las imágenes de ecografía de alta frecuencia¹. La EBUS permite visualizar tanto los GL mediastínicos como los hiliares^{2,3} y, por tanto, hace posible guiar su punción para la obtención de muestras para citología e histología^{2,4,5}.

En la última década, múltiples estudios han evaluado las observaciones ecográficas que pueden asociarse a la infiltración maligna de los GL en los cánceres de cabeza y cuello, mama, cérvix uterino y esófago^{2,6-9}. Fujiwara et al.¹⁰ describieron en un reciente estudio retrospectivo del cáncer de pulmón que 4 características ecográficas tenían valor predictivo respecto a la infiltración maligna de GL mediastínicos (forma redondeada, margen bien definido, ecogenicidad heterogénea y presencia de signos de necrosis por coagulación). Schmid-Bindert et al.¹¹ propusieron una puntuación que combinaba criterios ecográficos para predecir la malignidad de los GL mediastínicos; dichos criterios eran la forma redondeada, los márgenes bien definidos, la ecogenicidad, la ausencia de toda estructura hilar central (EHC), el eje menor con un diámetro ≥ 1 cm y el índice de potencia de Doppler color de grado 2 o 3. Los autores llegaron a la conclusión de que si están presentes menos de 3 de los criterios descritos, el GL tiene una probabilidad muy baja de ser maligno¹¹. Sin embargo, estos criterios son retrospectivos y podrían tener un componente subjetivo, puesto que no se ha realizado ninguna validación prospectiva y algunos de los criterios empleados son difíciles de determinar *en tiempo real* por operadores experimentados.

En un intento de validar la utilidad clínica de los criterios antes descritos, planteamos la hipótesis de que algunas características ecográficas de los GL pudieran tener una buena capacidad predictiva de la infiltración maligna de GL, y por tanto ser utilizadas como guía para la aspiración de los GL, mejorando con ello la estadificación del carcinoma broncogénico. En consecuencia, los objetivos del presente estudio fueron, en primer lugar, evaluar retrospectivamente qué características ecográficas de la EBUS eran más exactas para diferenciar la afectación benigna de la maligna en los GL tanto mediastínicos como hiliares tras correlacionar dichas características con los resultados histopatológicos. En segundo lugar, analizar prospectivamente la puntuación anteriormente propuesta de una combinación de criterios ecográficos para la aplicación clínica *en tiempo real*.

Métodos

Diseño y pacientes del estudio

El estudio se dividió en 2 partes. La primera parte fue un estudio descriptivo para el que se seleccionaron 176 pacientes con GL mediastínicos/hiliares a los que se practicó una EBUS en el Hospital Universitario Son Espases entre 2009 y 2012 para la estadificación del cáncer de pulmón o para el estudio de una sospecha de

infiltración maligna de GL. De estos pacientes, 141 fueron incluidos en el estudio y 2 observadores que no conocían el diagnóstico final analizaron de manera independiente las imágenes de 208 GL. La segunda parte fue un estudio prospectivo para el que se seleccionó a 39 pacientes consecutivos en los que 2 observadores evaluaron una predicción de la probabilidad de afectación maligna del GL *en tiempo real* basándose en los criterios anteriormente validados. Se incluyó a pacientes consecutivos en los que se había programado una EBUS para el estudio de GL mediastínicos/hiliares identificados en la tomografía computarizada (TC) de tórax o GL hipermetabólicos identificados en una tomografía de emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG).

La indicación de una estadificación invasiva del mediastino mediante EBUS, ecografía endoscópica (EUS) o una combinación de ambas técnicas la establece un comité local multidisciplinario de cáncer de pulmón siguiendo criterios estandarizados¹²: a) agrandamiento de GL mediastínicos discretos con captación de PET; b) actividad de PET en un GL mediastínico y ganglios de aspecto normal en la TC, y c) sospecha de afectación de N2,3 con un mediastino radiográficamente normal (según la TC y la PET) y un tumor central o N1. Se excluyó a los pacientes con alguna contraindicación para la broncoscopia según las recomendaciones de la *American Thoracic Society*¹³ o con un riesgo anestésico elevado (estado físico de la *American Society of Anesthesiologists* > 3)¹⁴. La historia clínica completa, así como la TC de tórax y la PET-FDG, fueron analizadas por un comité multidisciplinario de cáncer de pulmón, que estableció la indicación de la EBUS con aspiración por punción transbronquial guiada (TBNA) o aspiración por punción transtraqueal (TTA) según lo recomendado por las guías internacionales¹⁵. Posteriormente, los pacientes fueron evaluados por el equipo de anestesiología antes de la intervención. Se obtuvo un consentimiento informado firmado de cada paciente.

Intervención de EBUS + TTA/TBNA

La EBUS se llevó a cabo con el empleo de un endoscopio EB-1970UK (Pentax, 10,0–5,0 MHz, Tokio, Japón) y el sistema de Ecografía Digital Hitachi EUB-7000HV. La EBUS se realizó por vía oral bajo sedación profunda con el empleo de propofol, midazolam y fentanilo y con ventilación espontánea bajo control del anestesiólogo en todos los pacientes incluidos en el estudio. La intervención se realizó según lo descrito por Yasufuku et al.². Los GL agrandados (más de 5 mm) se identificaron en las mediciones realizadas en las imágenes ecográficas capturadas digitalmente. Se conservaron imágenes fijas para un análisis posterior. Los vasos sanguíneos se confirmaron con el modo Doppler. Para la TBNA y/o la TTA se utilizó una aguja de calibre 22. La aguja se introdujo desde el canal de trabajo de la EBUS a través de la pared bronquial y se realizó una punción de GL bajo control ecográfico para obtener una muestra de tejido. Se realizó un frotis del material aspirado en portaobjetos de vidrio, se secó al aire y se tiñó de inmediato con hematoxilina y eosina estándar para una evaluación rápida *in situ* (*rapid on-site evaluation* [ROSE]) por parte de un citopatólogo. Tres muestras consecutivas con un tejido del GL reactivo se consideraron

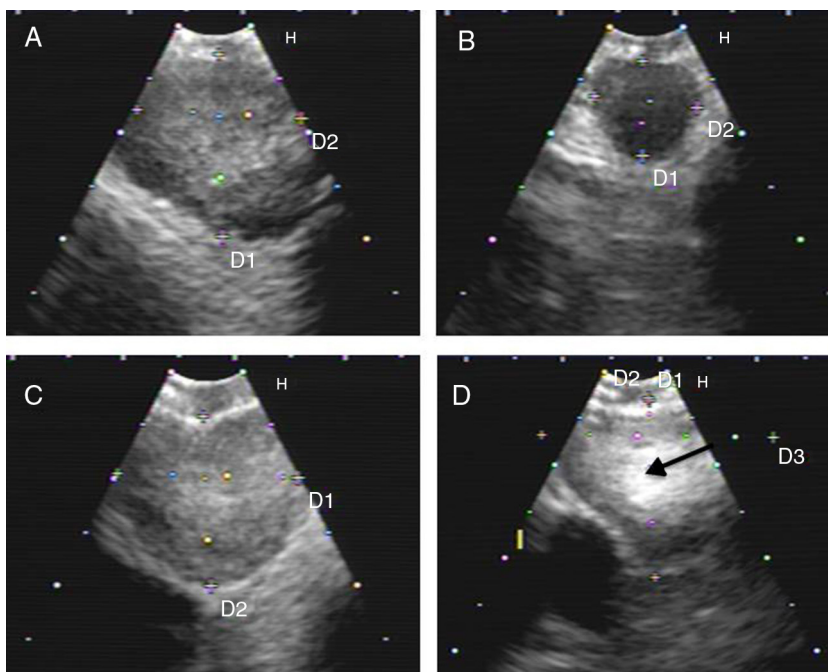


Figura 1. Series de imágenes ecográficas de EBUS de ganglio linfático mediastínico que muestran diferentes criterios. A) Ecogenicidad heterogénea con margen bien delimitado en ganglio linfático reactivo. B) Ecogenicidad homogénea con margen mal definido en linfadenitis reactiva. C) Ecogenicidad heterogénea con margen bien delimitado en adenocarcinoma. D) Densidad hiperecogénica en el interior de ganglio linfático (flecha) en carcinoma microcístico. Las imágenes de ganglios linfáticos (A-D) mostraron ausencia de estructura hilar central.

negativas para enfermedad maligna. Además, los materiales aspirados se recogieron en formol líquido, en donde el bloque celular se sometió a una evaluación histológica final por parte del anatomopatólogo. El diagnóstico anatomopatológico final fue la referencia estándar para considerar positiva para malignidad la infiltración del GL. Los pacientes con resultados anatomopatológicos negativos en la EBUS, en los que los GL malignos fueron confirmados tras la cirugía (mediastinoscopia o resección pulmonar con linfadenectomía sistemática), fueron considerados también positivos en el análisis ecográfico de los GL.

Análisis de las imágenes ecográficas

Todas las imágenes ecográficas fueron evaluadas para determinar las características ecográficas anteriormente descritas¹¹ con objeto de validar una puntuación predictiva de la malignidad. Se evaluaron las siguientes características ecográficas asociadas a la malignidad¹¹:

1. Forma redondeada definida como una relación entre los 2 diámetros perpendiculares $< 1,5$.
2. Margen definido y bien delimitado, que se distingue por una línea blanca marcada que limita el GL.
3. Aspecto de ecogenicidad heterogénea como variable dicotómica, opuesta a homogénea.
4. Ausencia de EHC visible como estructura central lineal con ecogenicidad alta con o sin un vaso sanguíneo.
5. Eje menor con un diámetro ≥ 10 mm.
6. Presencia de una densidad hiperecogénica en el interior del GL (figs. 1 y 2).

Se calculó la coincidencia interobservadores (CIO) para cada criterio ecográfico. Estos criterios se correlacionaron con los resultados histopatológicos finales, y se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivo (VPP) y negativo

(VPN) mediante la curva de características operativas del receptor (ROC) y el área bajo la curva (AUC).

Generación de la puntuación

Según la reproducibilidad de los criterios anteriormente mencionados, se generó una puntuación simplificada con 5 elementos y se calculó para la predicción de la malignidad de los GL. Cada uno de ellos se puntuó de la siguiente forma: ecogenicidad heterogénea (puntuada como 1,5) frente a homogénea (puntuada como 0); ausencia de EHC (puntuada como 1,5) frente a su presencia (puntuada como 0); forma redondeada (puntuada como 1 frente a 0); eje menor del diámetro del GL ≥ 10 mm (puntuado como 1) y < 10 mm (puntuado como 0); margen bien delimitado del GL (puntuado como 1) y margen mal diferenciado (puntuado como 0). Se generó una puntuación total mediante la suma de cada criterio aislado y se representó gráficamente en relación con el diagnóstico anatomopatológico con el empleo de curvas ROC.

Validación de la puntuación

La puntuación previamente modificada se aplicó de forma prospectiva a las imágenes ecográficas del GL sospechoso durante la intervención de EBUS por parte de los 2 broncoscopistas que realizaban la exploración. El análisis ecográfico lo llevó a cabo un anatomopatólogo antes de la ROSE. Se calculó la puntuación y se correlacionó con los resultados histopatológicos. Se realizó una ecografía Doppler para evaluar el flujo sanguíneo en el interior del GL. La utilidad de la puntuación propuesta se evaluó para la aplicación clínica *en tiempo real* con objeto de predecir los GL malignos.

Análisis estadístico

Los datos se presentan en forma de media \pm desviación estándar (DE) o número (porcentaje), según sea apropiado. Las comparaciones entre las características ecográficas malignas y no malignas se

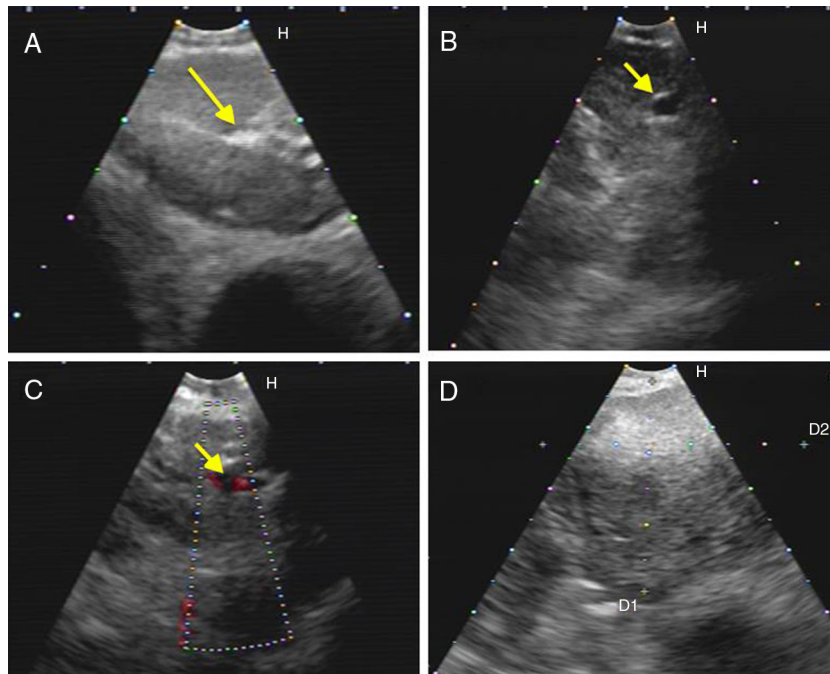


Figura 2. Series de imágenes ecográficas de EBUS de ganglio linfático mediastínico que muestran diferentes criterios (*continuación*). A) Presencia de estructura hiliar central (flecha) en linfadenitis reactiva. B,C) Presencia de estructura hiliar central con vaso sanguíneo (flecha) en otro ganglio linfático reactivo; demostración en modo Doppler en C. D) Margen mal definido con ecogenicidad heterogénea en metástasis extratorácica con ausencia de estructura hiliar central.

realizaron con la prueba de Mann-Whitney. Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo con valores de p bilaterales y se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Se utilizaron curvas ROC para calcular la sensibilidad y la especificidad, seguido del cálculo del VPP y VPN de la puntuación y de cada criterio en relación con el diagnóstico anatomopatológico final. Se presentan los valores del AUC o el índice C, así como los intervalos de confianza (IC) del 95%. La CIO se calculó utilizando el método de intervalo a intervalo, que se calcula sumando el número total de coincidencias en los intervalos (tanto en cuanto a presencia como en cuanto a ausencia) y dividiendo por la suma del número de coincidencias y discrepancias en los intervalos¹⁶; una CIO del 80% se consideró una coincidencia positiva. Se utilizó el programa estadístico MedCalc® (versión 9.2.1.0, Acaciaaan 22, B-8400 Ostende, Bélgica).

Resultados

Características ecográficas

Las características de los pacientes y los principales resultados se resumen en la [tabla 1](#). Después de establecer la correlación con los datos anatomopatológicos, se analizaron las imágenes obtenidas en 141 pacientes, que incluían 208 GL en diferentes estaciones ganglionares. El GL subcarinal (estación 7) fue el puncionado con mayor frecuencia (45,7%), seguido de los de las estaciones 4D y 4I (24 y 9,6%, respectivamente) ([tabla 1](#)).

La prevalencia del diagnóstico definitivo de enfermedad maligna en los GL analizados fue del 50,5%, frente al 49,5% de linfadenitis reactiva. El diagnóstico anatomopatológico final de las muestras evaluadas se presenta en la [tabla 1](#), en la que se observa que el adenocarcinoma fue el diagnóstico más frecuente en la cohorte estudiada (22,7%), seguido del carcinoma espinocelular (12,8%).

El análisis de las características ecográficas de los GL, con su sensibilidad, su especificidad, su VPP y su VPN para la enfermedad maligna, se indica en la [tabla 2](#). La evaluación de los diferentes criterios ecográficos puso de manifiesto que tanto la ecogenicidad

heterogénea como la ausencia de EHC con o sin vaso sanguíneo central eran los factores con mayor sensibilidad en la predicción de la enfermedad maligna (99% en ambos casos), mientras que la presencia de una densidad hiperecogénica en el interior del GL era el factor que tenía una especificidad más alta en la predicción de los GL malignos (78%). Además, la ecogenicidad heterogénea mostró un VPN del 94,4%, seguido del de la ausencia de EHC (90%). Ninguno de los criterios ecográficos propuestos tuvo un VPP clínicamente aceptable. Se registró una CIO positiva para los criterios propuestos, siendo la coincidencia máxima la de la ecogenicidad heterogénea (92,2%) ([tabla 2](#)).

Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la infiltración de GL maligna y la no maligna para cada criterio ($p < 0,01$),

Tabla 1

Datos basales de los pacientes y diagnóstico anatomopatológico de los ganglios linfáticos de los que se obtuvieron muestras

	Población (n = 141)
Edad (años) [media \pm DE]	63,1 \pm 10
Varones: n (%) / Mujeres: n (%)	117 (83) / 24 (17)
GL afectados (n = 208)	
7, n (%)	95 (45,7)
4D, n (%)	50 (24)
4I, n (%)	20 (9,6)
2D, n (%)	8 (3,8)
6, n (%)	1 (0,4)
Estaciones 10-12, n (%)	34 (16,3)
Diagnóstico anatomopatológico: casos malignos	
<i>Cáncer de pulmón primario</i>	
Adenocarcinoma, n (%)	32 (22,7)
Carcinoma espinocelular, n (%)	18 (12,8)
Cáncer de pulmón microcítico, n (%)	9 (6,4)
Cáncer de pulmón no microcítico indiferenciado, n (%)	9 (6,4)
Carcinoma microcítico, n (%)	2 (1,4)
<i>Otros</i>	
Metástasis extratorácicas, n (%)	8 (5,7)
Linfoma, n (%)	3 (2,1)

D: derecho; DE: desviación estándar; GL: ganglio linfático; I: izquierdo.

Tabla 2
Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para la malignidad del ganglio linfático con los diferentes criterios ecográficos

Criterios ecográficos	Sensibilidad (IC95%)	Especificidad (IC95%)	VPP (IC95%)	VPN (IC95%)	CIO
Forma redondeada	91,3% (83,8-95,7)	26,2% (18,3-36)	55,6% (47,8-63,1)	75% (57,5-87,3)	91%
Eje menor \geq 1 cm	89,5% (81,6-94,4)	36% (26,9-46)	69,1% (60,5-76,6)	72,5% (55,9-84,9)	86%
Ecogenicidad heterogénea	99% (94-99,9)	16,5% (10,2-25,4)	54,7% (47,4-62)	94,4% (70,6-99,7)	92,2%
Densidad hiperecogénica en el interior del GL	21% (13,9-30,2)	78% (68,4-85,2)	49% (34-64)	49,4% (41,5-57,3)	81,6%
Ausencia de toda EHC	99% (94,8-99,8)	8,7% (4,1-16,3)	52,5% (45,3-59,6)	90% (54,1-99,5)	87,2%
Margen bien delimitado	90,5% (82,8-95,1)	24,3% (16,6-33,9)	55% (47,2-62,4)	71,4% (53,5-84,8)	91,5%

CIO: coincidencia interobservadores; EHC: estructura hilar central; GL: ganglio linfático; IC: intervalo de confianza; ND: no determinado; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

excepto la presencia de una densidad hiperecogénica en el interior del GL ($p > 0,05$). En consecuencia, la puntuación se generó utilizando únicamente 5 criterios, según lo descrito antes en la metodología. Con el análisis de ROC, la puntuación combinada > 5 tuvo una sensibilidad del 73,3% y una especificidad del 68% (AUC = 0,738; IC 95%: 0,673-0,796; $p = 0,0001$) en la predicción de una infiltración maligna del GL (fig. 3). El VPP y el VPN para la puntuación generada fueron del 70 y del 71,4%, respectivamente.

Estudio de validación prospectivo

En 39 pacientes se realizó una evaluación *en tiempo real* del GL durante la EBUS y se examinaron 65 GL durante la intervención. La prevalencia de la enfermedad maligna en los GL examinados fue del 35,4%, y el diagnóstico anatomopatológico más frecuente fue el de adenocarcinoma (15,4%). El GL subcarinal fue la estación puncionada con mayor frecuencia (46,2%), seguida de la estación 4D (24,6%) y luego la estación 10 derecha o izquierda (18,5%). Las estaciones 4I, 2D y 2I constituyeron el 7,7, el 1,5 y el 1,5%, respectivamente. Al aplicar los criterios ecográficos previos validados *en tiempo real*, observamos que la ausencia de EHC, la forma redondeada y el eje menor ≥ 10 mm mostraban diferencias estadísticamente significativas entre los GL no malignos y los malignos ($p = 0,0012$; $p = 0,012$ y $p = 0,023$, respectivamente). Ni la ecogenicidad heterogénea ni el margen bien delimitado mostraron una diferencia significativa entre los GL benignos y los malignos ($p > 0,05$) según lo indicado por el análisis retrospectivo de las imágenes ecográficas.

Con la combinación de criterios positivos durante la intervención, observamos que la puntuación > 5 tenía una sensibilidad del 78% y una especificidad del 86% en la detección de los GL malignos (AUC = 0,852; IC 95%: 0,743-0,928; $p = 0,0001$), con una especificidad superior a la del análisis de las imágenes. El VPP y el VPN fueron del 75 y del 88%, respectivamente.

Discusión

La EBUS-TBNA se ha introducido de manera convincente en la práctica clínica como instrumento eficaz para la estadificación del cáncer de pulmón con una exactitud comparable a la de la cirugía¹⁷⁻²⁰. Sin embargo, la aspiración sistemática de todos los GL con el empleo de EBUS-TBNA es una intervención que requiere mucho tiempo y tiene unos costes elevados⁶. Ello plantea la necesidad de una búsqueda de criterios ecográficos que sirvan de guía para la obtención de muestras de diferentes estaciones de GL. En este estudio hemos puesto de manifiesto que no hay un único criterio que sea lo suficientemente específico, pero que una combinación de diferentes criterios ecográficos puede ser útil para predecir la malignidad de los GL mediastínicos^{6-8,10,11}, y que ello puede ser válido para una aplicación clínica *en tiempo real*.

Diferentes estudios han analizado retrospectivamente con anterioridad los diferentes criterios ecográficos para la predicción de la infiltración maligna de GL en los casos de cáncer de pulmón, con el empleo de EBUS o EUS^{6,10,11}. Fujiwara et al.¹⁰ definieron 4 criterios diferentes para la predicción de los GL malignos, con una exactitud diagnóstica del 63,8 al 86,0% para los GL malignos. Gill et al.⁶ estudiaron de manera similar los GL mediastínicos en casos de cáncer de pulmón primario con el empleo de EUS; estos autores observaron que tan solo la forma redondeada, el eje menor $> 8,3$ mm y los márgenes bien diferenciados se asociaban a la infiltración maligna de GL. Más recientemente, Schmid-Bindert et al.¹¹ estudiaron las adenopatías mediastínicas con independencia de la enfermedad subyacente y describieron una puntuación basada en la suma de 6 criterios positivos para sospechar la presencia de un GL maligno; describieron una alta probabilidad de enfermedad maligna con una puntuación ≥ 3 . Además, observaron que la ecogenicidad heterogénea y la ausencia de EHC eran las características que tenían un mejor VPN. Nuestros resultados concuerdan con estos datos.

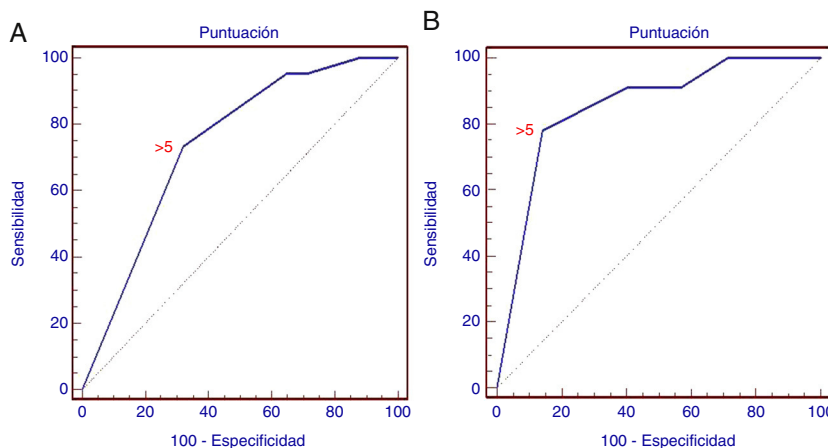


Figura 3. Curva ROC de la puntuación para la predicción de una infiltración maligna de un ganglio linfático. A) La curva ROC para el estudio retrospectivo muestra las diferentes sensibilidad y especificidad de los criterios positivos combinados (AUC = 0,738; IC 95%: 0,673-0,796; $p = 0,0001$). B) La curva ROC para el estudio prospectivo (AUC = 0,852; IC 95%: 0,743-0,928; $p = 0,0001$).

En nuestro estudio se eligieron 5 criterios de malignidad de los GL por su simplicidad cuando era necesario aplicarlos *en tiempo real*. Aunque ninguno de ellos por separado mostró una especificidad suficiente por sí mismo para diferenciar la malignidad, lo cual concuerda con lo indicado por resultados previos, una puntuación de > 5 se asoció a unos resultados aceptables de sensibilidad y especificidad en el análisis retrospectivo. Según lo descrito anteriormente¹¹, la ecogenicidad heterogénea y la ausencia de EHC fueron los factores con mayor sensibilidad (99%) en la predicción de los GL malignos y con un mejor VPN (94,4 y 90%, respectivamente). Es interesante señalar que la aplicación *en tiempo real* de estos criterios durante la intervención de EBUS mejoró tanto la sensibilidad como la especificidad de una puntuación > 5 hasta alcanzar el 78,3 y el 86%, respectivamente, en la predicción de la malignidad de los GL. Además, la ausencia de EHC, la forma y el diámetro del eje menor ≥ 10 mm del GL fueron significativamente diferentes en la infiltración no maligna y maligna. Sin embargo, la ecogenicidad heterogénea y el margen bien delimitado no mostraron una correlación significativa durante la evaluación *en tiempo real* según lo observado anteriormente en el análisis de las imágenes.

En nuestro análisis retrospectivo de las imágenes de ecografía observamos que la presencia de una densidad hiperecogénica en el interior del GL era el signo más específico de un GL maligno, con una baja sensibilidad, que podía atribuirse a su baja incidencia¹⁰. En consecuencia, la puntuación generada no incluyó este criterio. El VPP inaceptable de los criterios actuales revisados podría deberse, por un lado, a la prevalencia relativamente baja de la infiltración maligna de los GL en nuestra cohorte. Por otro lado, observamos que la presencia de una puntuación > 5 era la que tenía la mejor sensibilidad y especificidad, lo cual podría explicarse por muchas causas: en primer lugar, que no hay un único criterio ecográfico aceptable para predecir por sí solo la malignidad de un GL²¹; en segundo lugar, que no se han descrito adenopatías malignas, incluida la adenopatía reactiva, asociadas a un diámetro del GL ≥ 10 mm y con pérdida de EHC ecográfica^{22,23}, lo cual hace que estas 2 características sean inespecíficas para la infiltración maligna de GL. Esto planteaba el problema de que es difícil basarse únicamente en 3 criterios positivos para predecir la infiltración maligna de GL según lo descrito anteriormente¹¹. La presencia del signo de necrosis por coagulación central¹⁰ no se había observado en nuestro análisis retrospectivo, y el grado de flujo sanguíneo en el interior del GL²⁴ no era aplicable de manera viable para un uso clínico simplificado y mostró una coincidencia moderada en los distintos observadores¹¹, por lo que no la incorporamos a los criterios evaluados.

Este estudio tiene ciertas limitaciones; en primer lugar, la medición del eje del GL es subjetiva²⁵ y depende de la manipulación del transductor de EBUS para obtener los diámetros máximos del GL. En segundo lugar, no pudimos obtener biopsias de todos los GL detectados durante la EBUS debido a la proximidad de vasos sanguíneos o a la dificultad de introducir la aguja a través de la pared de las vías aéreas, lo cual podría deberse a una fibrosis o infiltración maligna de la propia pared. En tercer lugar, en este estudio no se utilizó EUS. Se recomienda la combinación de aspiración con aguja fina guiada por EUS-EUS-FNA y EBUS-TBNA para la evaluación completa de los GL mediastínicos con una sensibilidad y VPN superiores a los de cada técnica por separado²⁶. Sin embargo, un reciente ensayo controlado y aleatorizado centrado en la exactitud diagnóstica ha demostrado que la adición de la EUS-FNA a la EBUS-TBNA no mejoró la exactitud ni la sensibilidad²⁷.

En conclusión, los criterios seleccionados (forma redondeada, margen bien delimitado, ecogenicidad heterogénea, ausencia de EHC, eje menor ≥ 10 mm) son fiables para una aplicación clínica *en tiempo real*. La puntuación > 5 mostró una buena predicción de los GL malignos, y ello podría ser útil para la toma de decisiones de muestreo de GL durante la intervención. Además, no hay un único criterio que permita descartar, por sí solo, la infiltración maligna de

los GL mediastínicos/hiliares; sin embargo, la ausencia de EHC, la forma redondeada y el diámetro creciente del GL van a favor de la malignidad del GL.

Conflicto de intereses

Hanaa Shafiek ha recibido subvenciones de la Universidad de Alejandría y del Ministerio de Enseñanza Superior de Egipto, como miembro de ParOwn (The Partnership y Ownership Initiative). Por lo demás, los autores no tienen otros conflictos de intereses.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento a todos los componentes del equipo de la Unidad de Broncoscopia por su aportación en la logística del estudio.

Bibliografía

- Ye T, Hu H, Luo X, Chen H. The role of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for qualitative diagnosis of mediastinal and hilar lymphadenopathy: A prospective analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:100.
- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. 2004;126:122–8.
- Okamoto H, Watanabe K, Nagatomo A, Kunikane H, Aono H, Yamagata T, et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest*. 2002;121:1498–506.
- Yasufuku K, Chiyo M, Koh E, Moriya Y, Iyoda A, Sekine Y, et al. Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. 2005;50:347–54.
- Rintoul RC, Skwarski KM, Murchison JT, Wallace WA, Walker WS, Penman ID. Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging. *Eur Respir J*. 2005;25:416–21.
- Gill KR, Ghabril MS, Jamil LH, Hasan MK, McNeil RB, Woodward TA, et al. Endosonographic features predictive of malignancy in mediastinal lymph nodes in patients with lung cancer. *Gastrointest Endosc*. 2010;72:265–71.
- Schmulewitz N, Wildi SM, Varadarajulu S, Roberts S, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. Accuracy of EUS criteria and primary tumor site for identification of mediastinal lymph node metastasis from non-small-cell lung cancer. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:205–12.
- Catalano MF, Alcocer E, Chak A, Nguyen CC, Rajman I, Geenen JE, et al. Evaluation of metastatic celiac axis lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS. *Gastrointest Endosc*. 1999;50:352–6.
- Wang Y, Fan DH, Wen JHSB. Evaluation of the correlation between colour power Doppler flow imaging and vascular endothelial growth factor in breast cancer. *J Int Med Res*. 2010;38:1077–83.
- Fujiwara T, Yasufuku K, Nakajima T, Chiyo M, Yoshida S, Suzuki M, et al. The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: A standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest*. 2010;138:641–7.
- Schmid-Bindert G, Jiang H, Kahler G, Saur J, Henzler T, Wang H, et al. Predicting malignancy in mediastinal lymph nodes by endobronchial ultrasound: A new ultrasound scoring system. *Respirology*. 2012;17:1190–8.
- Detterbeck FC, Lewis SZ, Diekemper R, Addrizzo-Harris D, Alberts WM. Executive Summary. Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143 Suppl:7S–37S.
- Guidelines for fiberoptic bronchoscopy in adults. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136:1066.
- Dripps RD. New classification of physical status. *Anesthesiol*. 1963;24:111.
- Ettlinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:740–801.
- Cooper JO, Heron TE, Heward WL. Improving and assessing the quality of behavioral measurement. En: Cooper JO, Heron TE, Heward WL, editores. *Applied Behavior Analysis*. 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; 2007. p. 102–24.
- Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132 3 Suppl:202S–205S.
- Herth FJ, Eberhardt R. Actual role of endobronchial ultrasound (EBUS). *Eur Radiol*. 2007;17:1806–12.
- Vincent BD, el-Bayoumi E, Hoffman B, Doelken P, DeRosimo J, Reed C, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial lymph node aspiration. *Ann Thorac Surg*. 2008;85:224–30.
- Wallace MB, Pascual JM, Raimondo M, Woodward TA, McComb BL, Crook JE, et al. Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. 2008;299:540–6.

21. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, et al. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. *Cancer Imaging*. 2008;8:48–56.
22. Ahuja A, Ying M, King A, Yuen HY. Lymph node hilus: Gray scale and power Doppler sonography of cervical nodes. *J Ultrasound Med*. 2001;20:987–4992, 994 quiz.
23. Rosario PW, de Faria S, Bicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med*. 2005;24:1385–9.
24. Wang Y, Dan HJ, Fan JH, Wen SB. Evaluation of the correlation between colour power Doppler flow imaging and vascular endothelial growth factor in breast cancer. *J Int Med Res*. 2010;38:1077–83.
25. Memoli JS, el-Bayoumi E, Pastis NJ, Tanner NT, Gomez M, Huggins JT, et al. Using endobronchial ultrasound features to predict lymph node metastasis in patients with lung cancer. *Chest*. 2011;140:1550–6.
26. Zhang R, Ying K, Shi L, Zhang L, Zhou L. Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2013;49:1860–7.
27. Kang HJ, Hwangbo B, Lee GK, Nam BH, Lee HS, Kim MS, et al. EBUS-centred versus EUS-centred mediastinal staging in lung cancer: A randomised controlled trial. *Thorax*. 2013, <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-203881>.