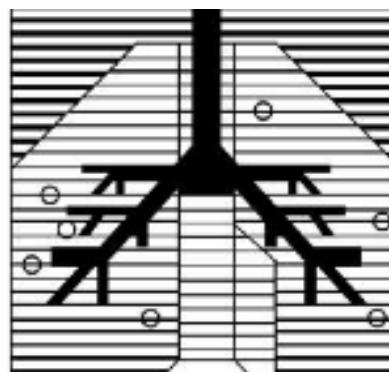


SOCALPAR: MEMORIA PARCIAL DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN 2024



UTILIDAD DE LA CRIOBIOPSIA GANGLIONAR MEDIASTÍNICA MEDIANTE
ECOBRONCOSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES
LINFOPROLIFERATIVOS

1. DATOS DEL PROYECTO

Título “Utilidad de la criobiopsia ganglionar mediastínica mediante ecobroncoscopia en el diagnóstico de los síndromes linfoproliferativos”

Duración: 18 meses

Presupuesto: 2.500 euros

2. EQUIPO INVESTIGADOR

Dra. Rosa Cordovilla Pérez (IP)^{1,2,3}, Dra. Laura Gil Pintor^{1,3}, Dr. Miguel Iglesias Heras^{1,3}, Ruth García García^{1,3}, Dra. Marta Rodríguez González^{2,3,4}, Dr. Carlos Disdier Vicente⁵, Dra. Blanca de Vega Sánchez⁵, Dra. Sandra Inés Revuelta⁶, Dra. Lucía Fuentes Pardo⁷, Henar Borrego Pintado⁸, Juan Alejandro Flores Montero⁹.

Servicio de Neumología del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca¹. Universidad de Salamanca². IBSAL³. Servicio de Anatomía Patológica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca⁴, Servicio de Neumología del Hospital Universitario de Valladolid⁵, Servicio de Medicina Interna del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca⁶, Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de la Concha de Zamora⁷, Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario de Valladolid⁸, Servicio de Hematología del Hospital Universitario de Salamanca⁹.

3. MEMORIA CIENTÍFICA

Antecedentes y estado actual del tema

El diagnóstico de las adenopatías mediastínicas e hiliares ha presentado grandes avances desde el comienzo de la utilización de la punción-aspiración transbronquial (PTB) guiada con ultrasonografía endobronquial (EBUS), una técnica mínimamente invasiva y segura (PTB-EBUS). Hoy en día, la PTB- EBUS se ha convertido en la herramienta de elección para la estadificación mínimamente invasiva del cáncer de

pulmón de célula no pequeña (CPCNP) y con excelentes resultados, alcanzando una sensibilidad de hasta el 89% (1).

Sim embargo, esta prueba tiene limitaciones a la hora de realizar diagnósticos definitivos de neoplasias torácicas raras o patologías no malignas, como la sarcoidosis, donde el rendimiento diagnóstico es inferior (79%) (2). Además, cuando se refiere a síndromes linfoproliferativos (SLP), la falta de información histológica limita seriamente la utilidad de la PTB-EBUS (3), ya que las muestras más pequeñas obtenidas por aspiración con aguja pueden no ser suficientes para subtipificar y apreciar la arquitectura ganglionar o para definir el grado histológico, factores que afectan a las decisiones terapéuticas (4).

En caso de sospecha de linfoma, la literatura presenta resultados contradictorios, dependiendo de si es diagnóstico de novo o una recidiva. Un metaanálisis realizado en el año 2019 mostró una sensibilidad diagnóstica para linfomas de novo de 66,2% y para las recidivas del 76,6% (5).

Por este motivo se han probado varias alternativas para intentar mejorar la rentabilidad diagnóstica de la PTB-EBUS, como, por ejemplo, la sustitución de la aguja estándar de 22G por una aguja de 19G con el fin de obtener un mejor bloque celular, pero ésta no ha mostrado una mejora de la sensibilidad (6).

En los últimos años se han desarrollado nuevos dispositivos y técnicas para mejorar la recogida de tejido a nivel histológico en un intento de obtener un mayor rendimiento diagnóstico de los procedimientos mínimamente invasivos. En esta línea se ha incorporado la criobiopsia mediastínica (CRIOT-EBUS), que implica la utilización de criosondas y que, a pesar de estar aún en desarrollo, presenta unos resultados muy prometedores (7).

La capacidad de la PTB-EBUS para diagnosticar con precisión y subtipificar el linfoma

ha sido cuestionada debido al menor muestreo de tejido central, e investigaciones recientes han puesto de relieve el valor de las muestras histológicas en lugar de las citológicas obtenidas por PTB para el diagnóstico del linfoma (8). De acuerdo con esto, el gran volumen de tejidos intactos obtenidos con la CRIO-EBUS aumentaría la probabilidad de llegar al diagnóstico y la subtipificación del linfoma en comparación con la aspiración con aguja (9).

El primer artículo publicado sobre la criobiopsia mediastínica se publicó en 2021 (10). Los autores describieron un rendimiento diagnóstico global del 79,9% para EBUS-TBNA y del 91,8% para CRIO-EBUS. En relación con los SLP, la rentabilidad fue de un 87% para el CRIO-EBUS frente a un 12% de la PTB-EBUS. Publicaciones posteriores (11,12,13) han presentado también resultados a favor de la criobiopsia. En un metaanálisis recientemente publicado se confirma la superioridad de esta nueva técnica en el diagnóstico de linfoma, aunque el número de casos incluidos (27 casos) es muy pequeño como para tener conclusiones sólidas (14).

Aunque se han descrito complicaciones de esta técnica, como sangrado, neumotórax, neumomediastino y hematromediastino (15), parece presentar un buen perfil de seguridad. No obstante, su lugar en el algoritmo diagnóstico de las adenopatías mediastínicas está aún sin definir (16).

Por tanto, esta nueva técnica podría ser prometedora y servir como herramienta adicional a la PTB-EBUS, así como reducir la necesidad de mediastinoscopia en pacientes con SLP con afectación hiliomediastínica.

Bibliografía

1. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in

- cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* 2015; 47: 545 -559.
2. Agarwal R, Srinivasan A, Aggarwal AN, et al. Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta- analysis. *Respir Med* 2012; 106: 883 -892.
 3. Agrawal S, Goel AD, Gupta N, Lohiya A, Gonuguntla HK. Diagnostic utility of endobronchial ultrasound (EBUS) features in differentiating malignant and benign lymph nodes-a systematic review and metaanalysis. *Respir Med*. 2020;1(171):106097. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106097>
 4. Grosu HB, Iliesiu M, Caraway NP, et al. Endobronchial ultrasoundguided transbronchial needle aspiration for the diagnosis and subtyping of lymphoma. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:1336-1344.
 5. Labarca G, Sierra-Ruiz M, Kheir F, et al. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration in lymphoma. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 2019; 16: 1432 -1439.
 6. Lim CE, Steinfort DP, Irving LB. Diagnostic performance of 19-gauge endobronchial ultrasound- guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in suspected lymphoma: a prospective cohort study. *Clin Respir J* 2020; 14: 800 -805.
 7. Zhang J, Fu WL, Huang ZS, et al. Primary mediastinal seminoma achieved by transbronchial mediastinal cryobiopsy. *Respiration* 2020; 99: 426 -430.
 8. Plönes T, Mardanzai K, Gafencu D, et al. Cytology versus histology in the primary diagnosis of lymphoma located in the mediastinum. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 244 -248.

9. Huang ZS, Zhou D, Zhang J, et al. Mediastinal Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma Achieved by Endoscopic Transesophageal Cryobiopsy. *Respiration*. 2022;101(2):190-194. doi: 10.1159/000518598.
10. Zhang J, Guo J-R, Huang Z-S, et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100055 [DOI: 10.1183/13993003.00055-2021].
11. Fan Y, Zhang AM, Wu XL, et al. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2023 Mar;11(3):256-264. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00392-7.
12. Ariza-Prota M, Pérez-Pallarés J, Fernández-Fernández A, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: safety, feasibility and diagnostic yield - experience in 50 cases. *ERJ Open Res*. 2023 Apr 17;9(2):00448-2022. doi:10.1183/23120541.00448-2022.
13. Poletti V, Petrarulo S, Piciucchi S, et al. EBUS-guided cryobiopsy in the diagnosis of thoracic disorders. *Pulmonology*. 2024 Jan 4: S2531-0437(23)00223-4. doi: 10.1016/j.pulmoe.2023.11.008.
14. Botana-Rial M, Lojo-Rodríguez I, Leiro-Fernández V, et al. Is the diagnostic yield of mediastinal lymph node cryobiopsy (cryoEBUS) better for diagnosing mediastinal node involvement compared to endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA)? A systematic review. *Respir Med*. 2023 Nov; 218:107389. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107389.
15. Schwick B, Kintzler S, Lindemann-Docter K, et al. Complicated hematomediastinum in a 76-year-old patient after performing an

- endosonographically guided transbronchial cryobiopsy (EBUS-TBCB) with suspected lymphoma. *Pneumologie*. 2023 Mar;77(3):162-167.
16. Troy LK, Williamson JP. Mediastinal cryobiopsy: safe and effective but in whom and when? *Lancet Respir Med* 2022; S2213-2600(22)00410-6.

Hipótesis de trabajo

La criobiopsia mediastínica guiada por ecobroncoscopia para el diagnóstico de síndrome linforproliferativos con afectación mediastínica es útil y evita procedimientos diagnósticos más invasivos.

Objetivos concretos

Objetivo principal: determinar la rentabilidad diagnóstica de la criobiopsia mediastínica mediante ecobroncoscopia para el diagnóstico definitivo de los síndromes linforproliferativos con afectación hiliomediastínica.

Objetivos secundarios:

- Analizar el número de procedimientos adicionales al CRIO-EBUS necesarios en cada paciente para llegar al diagnóstico definitivo.
- Estudio comparativo de la rentabilidad de la criobiopsia mediastínica respecto a la EBUS-TBNA.
- Analizar las complicaciones de la criobiopsia ganglionar mediastínica.
- Valorar el impacto en la disminución de procedimientos y complicaciones, tiempo hasta el diagnóstico final y su valor en la salud de los pacientes.

Método

Diseño: Estudio prospectivo, multicéntrico y multidisciplinar en el que se incluyen los pacientes que son sometidos a la realización de PTB-EBUS y CRIO-EBUS por sospecha

de síndrome linfoproliferativo en el Hospital Universitario de Salamanca, el Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Virgen de la Concha de Zamora.

Población: pacientes con sospecha de síndrome linfoproliferativo que presentan adenopatías accesibles a través de ecobroncoscopia.

Criterios de inclusión: Paciente ≥ 18 años con sospecha de síndrome linfoproliferativo y adenopatías accesibles por PTB-EBUS que tengan consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión: Pacientes con adenopatías accesibles sin sospecha de SLP y/o con contraindicaciones para la realización de una ecobroncoscopia y/o que no hayan firmado el consentimiento informado.

Cálculo de la muestra: El número de pacientes necesarios para obtener significación estadística se ha realizado estimando una diferencia de 15% o más, asumiendo un rendimiento diagnóstico de 80% y 95% para la PTB-EBUS y CRIO-EBUS respectivamente, con significancia unilateral de 0.05 y una potencia de 0.8. Este cálculo resulta en una muestra requerida de 57 pacientes.

La incidencia de linfomas no Hodgkin (LNH) se estima alrededor de los 10 casos por cada 100.000 habitantes cada año, con un leve predominio en el sexo masculino. La afectación mediastínica de estos supone el 60% de las neoplasias mediastínicas, más frecuentemente como afectación secundaria (10-25% de los casos de los linfomas en estadios avanzados), aunque puede observarse como manifestación primaria de la enfermedad (~5%). Por otro lado, aunque la incidencia de los linfomas de Hodgkin (LH) es menor (~3 casos por 100.000 habitantes y año), se presentan con mayor frecuencia con afectación mediastínica, especialmente en pacientes jóvenes. Basándonos en estos datos estimamos un número total de casos por cada centro hospitalario de 20-25 casos al año, 10-15 casos de LNH y 8-10 casos de LH.

(Cálculo realizado con la herramienta: Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, Spain, n.d. Calculadora de Tamaño Muestral GRANMO [WWWDocument]. URL <https://apisal.es/Investigacion/Recursos/granmo.html> (accese d 3.6.24).

Variables: anexo 1

Recogida y análisis de datos: Los pacientes derivados a la Unidad de Neumología Intervencionista para la realización de PTB-EBUS por sospecha de SLP serán incluidos de forma consecutiva. La ecobroncoscopia se realizará bajo sedación y con anestesia local en la sala de broncoscopias. Inicialmente se realizará la PTB con el EBUS con un mínimo 3 punciones-aspiración. Una de ellas se enviará para análisis mediante citometría de flujo. Posteriormente, con el mismo ecobroncoscopio, se introducirá la criosonda y se procederá a la obtención de muestras (un mínimo de 3 por región). El análisis de las diferentes muestras será realizado por dos patólogos diferentes. La recogida de datos se la realizarán los profesionales que realicen los procedimientos endoscópicos. El método diagnóstico definitivo (gold estándar) será decisión del facultativo responsable del paciente en función del procedimiento habitual según las guías de práctica clínica. La rentabilidad diagnóstica se referirá a la proporción de pacientes diagnosticados con cada prueba respecto al número total de pacientes estudiados.

Estudio estadístico: los datos serán recogidos y codificados en una base de datos mediante registro electrónico, realizada exclusivamente para este proyecto. Dicha base de datos será compartida con los Servicios de Neumología de los hospitales participantes. El análisis de los datos obtenidos será llevado a cabo por un equipo de estadísticos que seguirán las pautas establecidas por el equipo investigador.

Limitaciones potenciales

- Ausencia de material válido en las muestras obtenidas.
- Escaso número de pacientes derivados por sospecha de SLP con adenopatías accesibles al procedimiento.

Calendario de trabajo Anexo 2

Potencial aplicabilidad práctica de los resultados

El objetivo principal del estudio es confirmar la rentabilidad de la CRIO-EBUS sobre la PTB- EBUS para la obtención de muestras válidas. Si este hecho se confirmara, podríamos aumentar la efectividad a la hora de diagnosticar los SLP con afectación mediastínica e hilar sin necesidad de llevar a cabo técnicas invasivas como la mediastinoscopia o la resección quirúrgica. Esto implicaría la reducción de las complicaciones derivadas del proceso diagnóstico de este grupo de enfermedades, disminuyendo así, la exposición a riesgos no necesarios en pacientes vulnerables. Además, simplificaría enormemente el proceso diagnóstico y reduciría los tiempos necesarios para el mismo.

Actualmente existe escasa bibliografía relacionada con la realización de CRIO-EBUS en pacientes con SLP, ya que se trata de una técnica recientemente implantada. Aún así, los escasos artículos científicos que la mencionan hacen referencia a su alta rentabilidad diagnóstica en los procesos linfoproliferativos, debido al volumen y la calidad de las muestras obtenidas. Además, presenta escasas complicaciones, otro valor añadido a la misma. Es por esto por lo que la realización de este estudio supondría un alto impacto en la comunidad científica, ayudando a la difusión de la implantación de esta técnica mediante la participación en congresos de carácter regional, nacional e internacional de todas las especialidades médicas involucradas, así como publicaciones en revistas de Q1.

4. MEMORIA ECONÓMICA

Justificación de la ayuda solicitada

Se realizará para la elaboración de un cuaderno electrónico de recogida de datos que se pueda compartir con los hospitales participantes, aunque el total de gastos será mayor que el solicitado en este proyecto. Este proyecto está parcialmente financiado por SEPAR en la convocatoria PII de Neumología Intervencionista del año 2023.

Instalaciones y técnicas ya disponibles para el proyecto

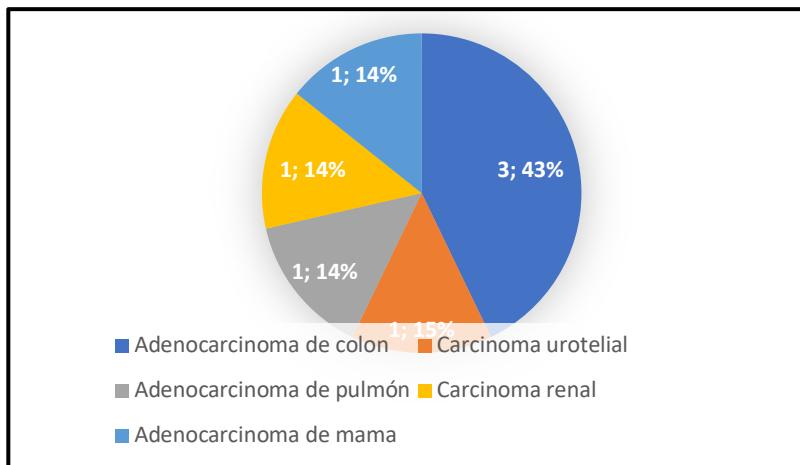
Los hospitales de Salamanca y Valladolid disponen de las instalaciones básicas para la realización de las ecobroncoscopia, son expertos en la realización de las mismas, y disponen de los materiales empleados para su realización. El hospital Virgen de la Concha de Zamora remite a los pacientes de forma habitual al Complejo Asistencial Universitario de Salamanca para la realización de ecobroncoscopia. Los servicios de Medicina Interna implicados lideran una Unidad de diagnóstico rápido donde evalúan de forma preferente pacientes con sospecha de síndrome linfoproliferativo.

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo.**1.1 Población.**

En este estudio se incluyeron 27 pacientes que fueron remitidos a la Unidad de Neumología Intervencionista para la realización de EBUS por sospecha de SLP.

De estos, 16 eran varones (59.3%) y 11 mujeres (40.7%) con una media de edad de $62.2 \text{ años} \pm 15.7$ desviaciones estándar (DE), en un rango de 26 a 88 años. En cuanto al hábito tabáquico, 15 eran no fumadores (55.5%), 7 exfumadores (25.9%) y 5 fumadores activos (18.5%). La mayoría (20 pacientes) no tenían antecedentes de neoplasia sólida (74.1%). Sólo 7 (25.9%) tenían estos antecedentes. Los tipos concretos de neoplasia son los que se muestran en la Figura 1.:



Del tot **Figura 1: Antecedentes de neoplasia sólida** (por tipos).

6

(22.2%) por sospecha de recidiva. En la TC, 22 pacientes (81.5%) presentaron como hallazgo adenopatías hiliomediastínicas y 5 (18.5%) masa mediastínica. De los pacientes a los que se les realizó PET-TC previo a la prueba, el SUV medio de la lesión diana fue de 8.4 ± 4.9 DE.

Las características de los pacientes se resumen en la Tabla 3:

Tabla 3: Características de la población a estudio.

Pacientes remitidos por sospecha de SLP (N=27)	
Edad (años)	
media + DE	
62.2 ± 15.7	
Sexo	
nº pacientes (%)	
Hombres	16 (59.3%)
Mujeres	11 (40.7%)
Hábito tabáquico	
nº pacientes (%)	
No fumadores	15 (55.5%)
Exfumadores	7 (25.9%)
Fumadores acutales	5 (18.5%)

12

Antecedentes de neoplasia sólida	
nº pacientes (%)	
Sí	7 (25.9%)
No	20 (74.1%)
Motivo de la prueba	
nº pacientes (%)	
Diagnóstico de <i>novo</i>	21 (77.8%)
Sospecha de recidiva	6 (22.2%)
Forma de presentación en TC	
nº pacientes (%)	
Adenopatías hilomedastínicas	22 (81.5%)
Masa mediastínica	5 (18.5%)
SUV lesión diana (N=16)	
media ± DE	
8.4 ± 4.9	

1.2 Procedimiento.

La duración media de la PTB-EBUS fue de 19,9 minutos ± 11.1 DE (rango de 6 a 49 minutos). La CRIO-EBUS tuvo una duración media de 14 minutos ± 8.1 DE (rango de 4 a 37 minutos). Finalmente, la duración total del procedimiento (PTB-EBUS+CRIO-EBUS) fue de media 39,2 minutos ± 13 DE (rango de 15 a 70 minutos).

Los demás aspectos técnicos de la prueba se resumen en la Tabla 4:

Tabla 4: Aspectos técnicos del procedimiento.

Aspectos técnicos del procedimiento		
Ecobroncoscopio utilizado	nº pacientes (%)	Olympus Serie 180: 14 (51.9%)
		Olympus Serie 190: 13 (48.1%)
Aguja punción	nº pacientes (%)	Vishizot 19G: 18 (66.6%)
		Topgain de Mediglobe 20G: 9 (33.3%)
Tamaño lesión mediastínica diana EBUS (milímetros)	media ± DE	19.5 ± 17.7
Número de punciones	media ± DE	3.5 ± 0.6

Número de pasos tunelización media ± DE	1.3 ± 1
Número de muestras CRIO-EBUS media ± DE	3.7 ± 0.6
Tiempo de criobiopsia (segundos) ± DE	media 3.5 ± 0.8
Duración PTB-EBUS (minutos) media ± DE	19.9 ± 11.1
Duración CRIO-EBUS (minutos) media ± DE	14 ± 8.1
Duración total procedimiento (minutos) ± DE	media 39.2 ± 13

1.3 Resultados del estudio anatomicopatológico.

Los resultados de las muestras obtenidas mediante PTB-EBUS y CRIO-EBUS se exponen en la Tabla 5:

Tabla 5: Diagnósticos anatomicopatológicos mediante EBUS. ¹No válida.

Diagnóstico anatomicopatológico de las muestras (N=27)	PTB-EBUS	CRIO-EBUS
No representativa¹	5 (18.5%)	3 (11.1%)
Positiva para SLP	6 (22.2%)	8 (29.6%)
Linfocitos con aspecto polimorfo No sugerentes de SLP	2 (7.4%)	2 (7.4%)
Sarcoidosis	8 (29,6%)	7 (25.9%)
Cáncer de pulmón	4 (14.8%)	4 (14.8%)
Otra neoplasia	1 (3.7%)	1 (3.7%)
Silicosis	1 (3.7%)	1 (3.7%)
Granulomatosis necrotizante	0	1 (3.7%)

1.4. Diagnósticos mediante PTB-EBUS.

1.4.1. Muestras no representativas.

Hubo 5 (18.5%) pacientes con muestra no representativa. Uno de ellos falleció, por lo que no se realizaron más pruebas. De los otros 4, uno obtuvo una CRIO-EBUS diagnóstica para SLP (recidiva). A otro se le realizó exéresis de adenopatía ilíaca con diagnóstico final de SLP (de *novo*). Otro se encuentra en seguimiento clínico mediante PET-TC con sospecha de proceso infeccioso. El último de ellos se sometió a una mediastinoscopia que fue diagnóstica para metástasis de cáncer de colon. Ver figura 2.

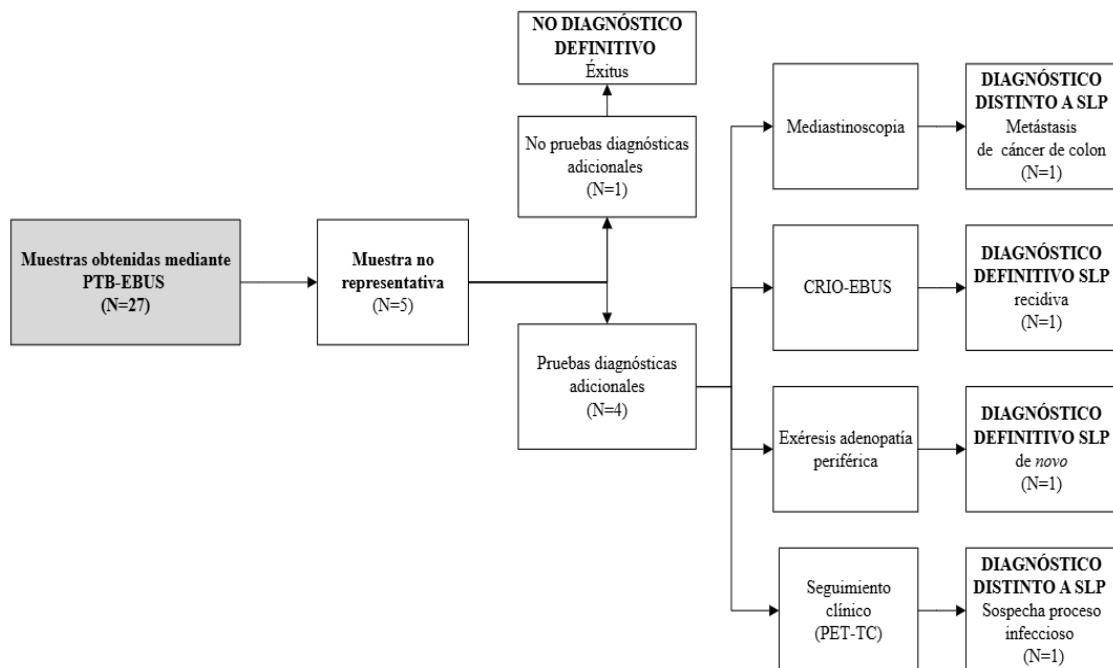


Figura 2: Diagrama de flujo del proceso diagnóstico seguido con las muestras no representativas mediante PTB-EBUS.

1.4.2. Muestras representativas.

El 81.5% de los pacientes (22) tuvieron muestra representativa, y 6 (22.2%) fueron diagnósticas para SLP.

En los otros 16 (59.3%), la muestra fue negativa para SLP. En 14 (51.9%) fue diagnóstica para patologías distintas a SLP, las cuales se enumeran a continuación: 4 (14.8%) cáncer de pulmón, 8 (29.6%) sarcoidosis, 1 (3.7%) metástasis de cáncer de colon y 1 (3.7%) silicosis. Hubo 2 (7.4%) pacientes, ambos con muestra de linfadenitis reactiva, que fueron diagnosticados mediante el *gold standard*. Uno se sometió a biopsia de

adenopatía periférica, con diagnóstico final de SLP. El otro fue seguido clínicamente durante 6 meses, y actualmente no tiene enfermedad sugerente de SLP. Ver Figura 3.

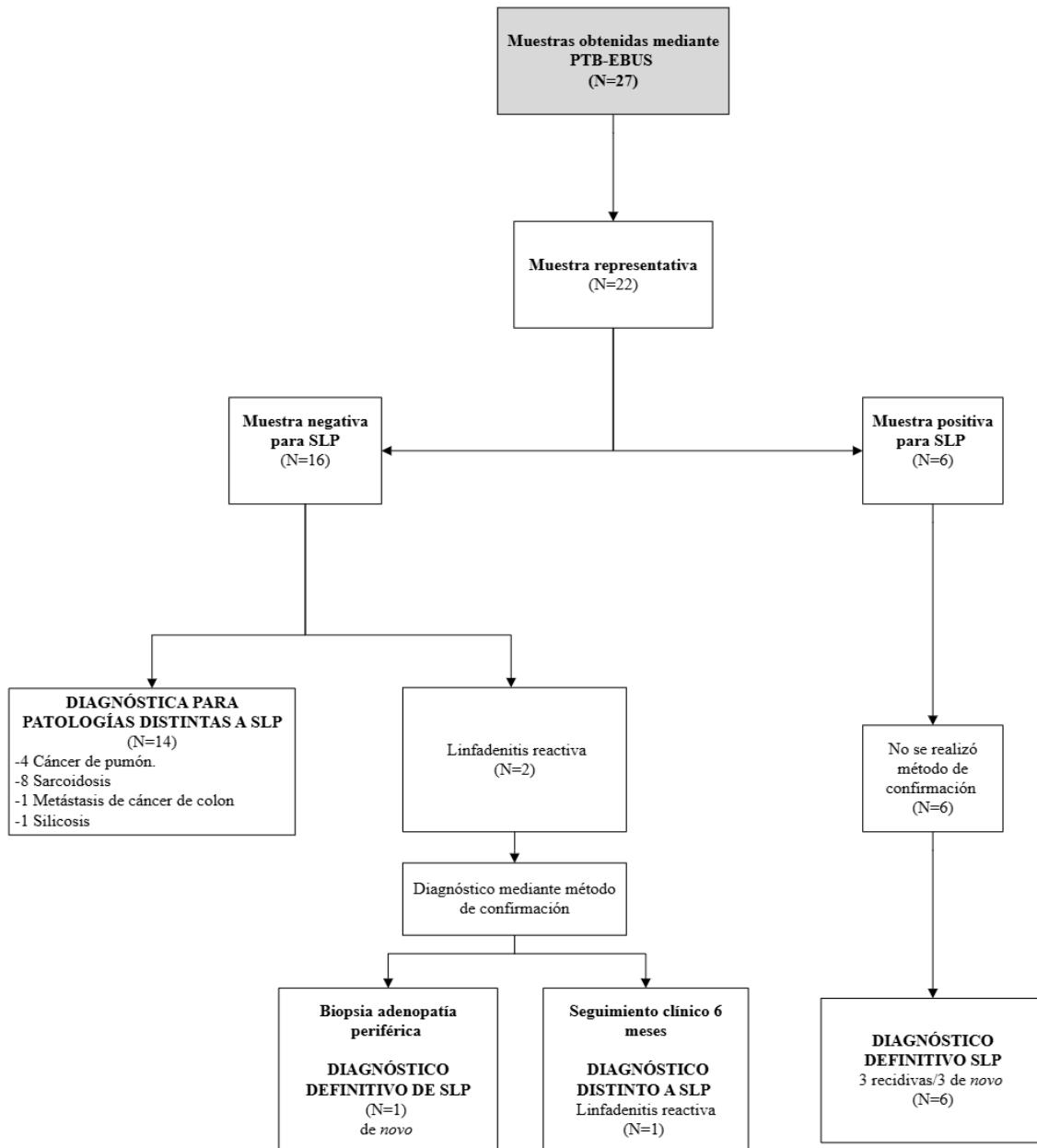


Figura 3: Diagrama de flujo del proceso diagnóstico seguido con las muestras representativas mediante PTB-EBUS.

Con respecto al estudio mediante Citometría de Flujo (CMF), se analizaron 19 muestras. De estas, 14 (73.7%) fueron negativas para SLP, 4 (21.1%) resultaron positivas y 1 (5.3%) no fue representativa.

1.5. Diagnósticos mediante CRIO-EBUS.

1.5.1. Muestras no representativas.

Hubo 3 (11.1%) pacientes con muestra no representativa. Uno de ellos falleció, por lo que no se realizaron más pruebas. De los otros 2, uno se sometió a una segunda CRIO-EBUS con diagnóstico final de metástasis de cáncer de colon y al otro se le realizó exéresis de adenopatía ilíaca con diagnóstico final de SLP. Ver figura 4.

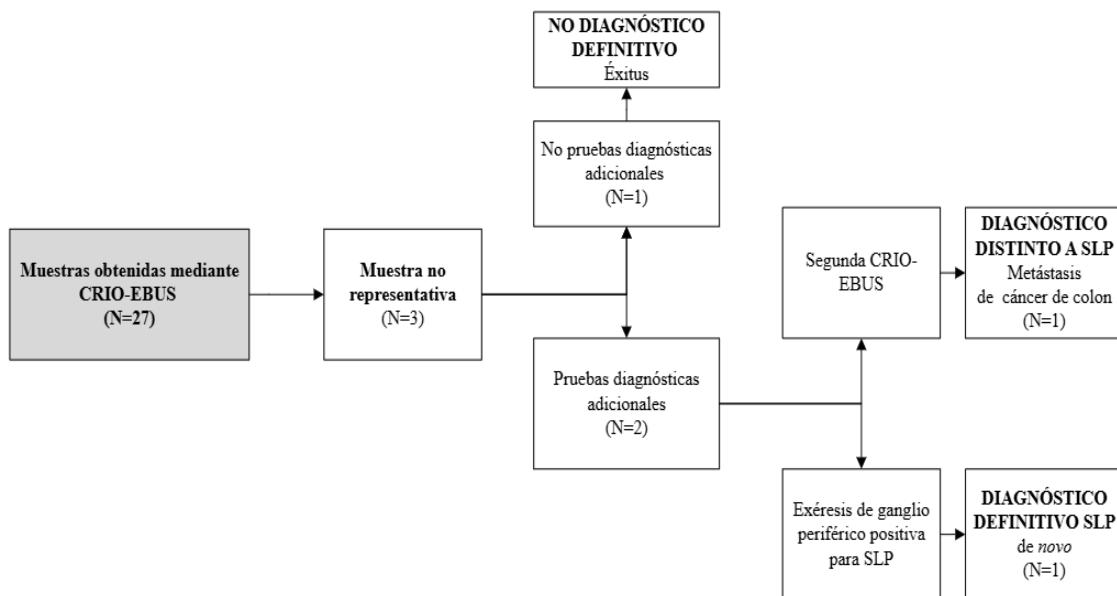


Figura 4: Diagrama de flujo del proceso diagnóstico seguido con las muestras no representativas mediante CRIO-EBUS.

1.5.2 Muestras representativas.

24 (88.9%) pacientes presentaron una muestra representativa, y 8 (29.6%) fueron diagnósticas de SLP.

En los otros 16 (59.3%), la muestra fue negativa para SLP. 13 (48.1%) tuvieron diagnósticos distintos a SLP, los cuales se enumeran a continuación: 4 (14.8%) cáncer de pulmón, 7 (25.9%) sarcoidosis, 1 (3.7%) metástasis de cáncer de colon y 1 (3.7%) silicosis. Los otros 3 (11.1%) fueron diagnosticados mediante un método de confirmación. Por un lado, una linfadenitis reactiva a la que se le realizó una segunda CRIO-EBUS, con diagnóstico de sarcoidosis. Por otro lado, una granulomatosis necrotizante (sugerente de proceso infeccioso) y otra linfadenitis reactiva a las que se siguió clínicamente durante 6 meses, y que actualmente no presentan enfermedad sugerente de SLP. Ver Figura 5.

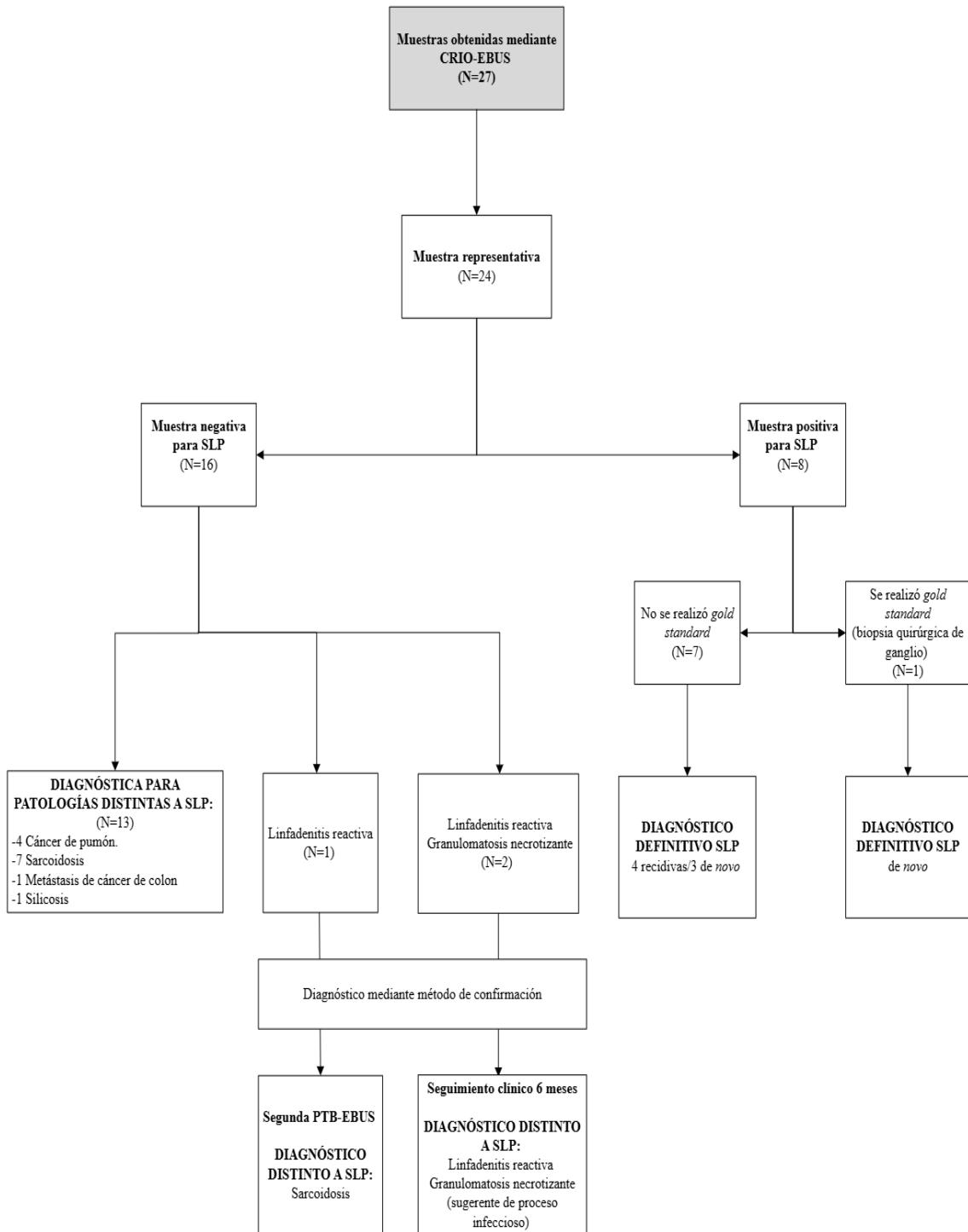


Figura 5: Diagrama de flujo del proceso diagnóstico seguido con las muestras representativas mediante CRI-O-EBUS.

1.6 Diagnóstico definitivo.

Tras la realización de la prueba mediante PTB-EBUS y CRIO EBUS, se obtuvieron diagnósticos definitivos en 23 (85.2%) de los 27 pacientes incluidos en el estudio. Estos se muestran en la tabla siguiente (Tabla 6):

Diagnósticos definitivos mediante EBUS	PTB-EBUS	CRIO-EBUS
SLP	6 (30%)	8 (36.4%)
Sarcoidosis	8 (40%)	7 (31.8%)
Cáncer de pulmón	4 (20%)	4 (18.2%)
Otra neoplasia	1 (5%)	1 (4.5%)
Silicosis	1 (5%)	1 (4.5%)

Tabla 6: Diagnósticos definitivos mediante EBUS.

De los 4 (14.8%) que no tuvieron diagnóstico, uno fue éxitus, otro fue sometido a exéresis de una adenopatía periférica, y 2 pacientes fueron diagnosticados mediante seguimiento clínico (1 de ellos con muestra de linfadenitis reactiva en CRIO-EBUS y el otro con muestra de granulomatosis necrotizante).

Los diagnósticos finales tras el *gold standard* fueron: 9 (33.3%) SLP (1 mediante exéresis de adenopatía periférica y 8 mediante EBUS). De estos últimos, 4 (50%) fueron linfoma de nuevo diagnóstico y 4 (50%) recidivas de linfoma previamente conocido. Hubo 8 (29.6%) sarcoidosis (mediante EBUS), 4 (14.8%) cáncer de pulmón (mediante EBUS), 2 (7.4%) metástasis de cáncer de colon (por CRIO-EBUS) y finalmente 1 (3.7%) silicosis que se confirmó mediante seguimiento clínico. Ver figura 6.

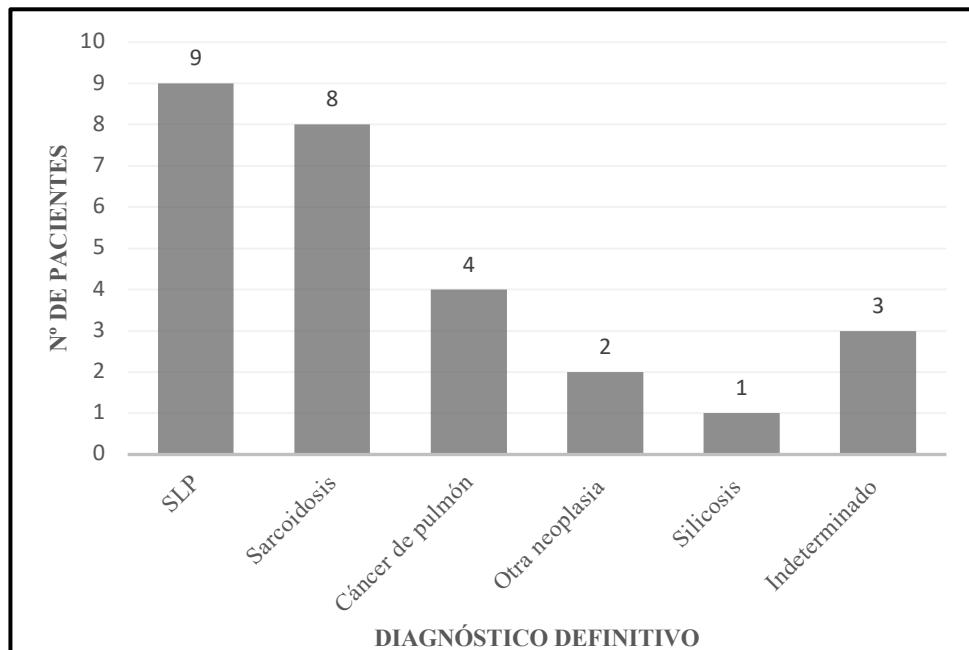


Figura 6: Distribución de los distintos diagnósticos definitivos.

En relación con el tiempo de diagnóstico, la media fue de $18.7 \text{ días} \pm 33.2 \text{ DE}$ (en un rango de 4 a 150 días).

2. Análisis de concordancia.

2.1. PTB-EBUS y Citometría de Flujo.

El valor del índice Kappa es de 0.86, por lo que existe un alto grado de concordancia entre los resultados.

Hubo 3 casos en los que la PTB-EBUS fue no representativa, mientras que mediante CMF hubo muestra suficiente para descartar SLP.

2.2. PTB-EBUS y CRIO-EBUS.

El valor del índice Kappa es de 0.82, por lo que ambas técnicas presentan un alto grado de concordancia en sus resultados.

Se observaron 3 casos en los que la PTB-EBUS fue no representativa o inflamatoria, pero la CRIO-EBUS permitió el diagnóstico definitivo (2 de ellos positivos para SLP y 1 compatible con granulomatosis necrotizante).

Por lo contrario, hubo 1 caso en el que la PTB-EBUS fue diagnóstica para sarcoidosis mientras que la muestra de CRIO-EBUS se clasificó como linfadenitis reactiva.

3. Rentabilidad diagnóstica.

3.1. PTB-EBUS.

2 muestras fueron no representativas y no se llegó a un diagnóstico mediante el *gold standard*, las cuales no se han incluido en el análisis:

Tabla 7: Tabla de contingencia para PTB-EBUS.

	Diagnóstico definitivo SLP	Diagnóstico definitivo no SLP	Total
PTB-EBUS + para SLP	6 (VP)	0 (FP)	6
PTB-EBUS - para SLP	3 (FN)	16 (VN)	19
Total	9	16	25

Así, se obtienen los siguientes valores: sensibilidad del 66.7%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 84.2%.

3.2. CRIOT-EBUS.

1 muestra resultó no representativa y no se realizó *gold standard*, por lo que no se ha tenido en cuenta para el análisis:

Tabla 8: Tabla de contingencia para CRIOT-EBUS.

	Diagnóstico definitivo SLP	Diagnóstico definitivo no SLP	Total
CRIOT-EBUS + para SLP	8 (VP)	0 (FP)	8
CRIOT-EBUS - para SLP	1 (FN)	17 (VN)	18
Total	9	17	26

Por lo tanto, la prueba presenta una sensibilidad del 88.9%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 94.4%.

4. Utilidad del EBUS en el diagnóstico y tratamiento de linfoma.

Así, de los 8 pacientes diagnosticados de SLP mediante EBUS, sólo 1 (12.5%) precisó método de confirmación antes de iniciar el tratamiento (se trataba de un diagnóstico de *novo*, linfoma B difuso de células grandes). En los otros 7 pacientes (87.5%) se inició tratamiento tras la prueba, excepto uno en el que se pospuso por motivos clínicos (tratamiento concomitante de una neoplasia de mama).

Los distintos subtipos de linfoma a los que se llegó mediante EBUS son los que se muestran:

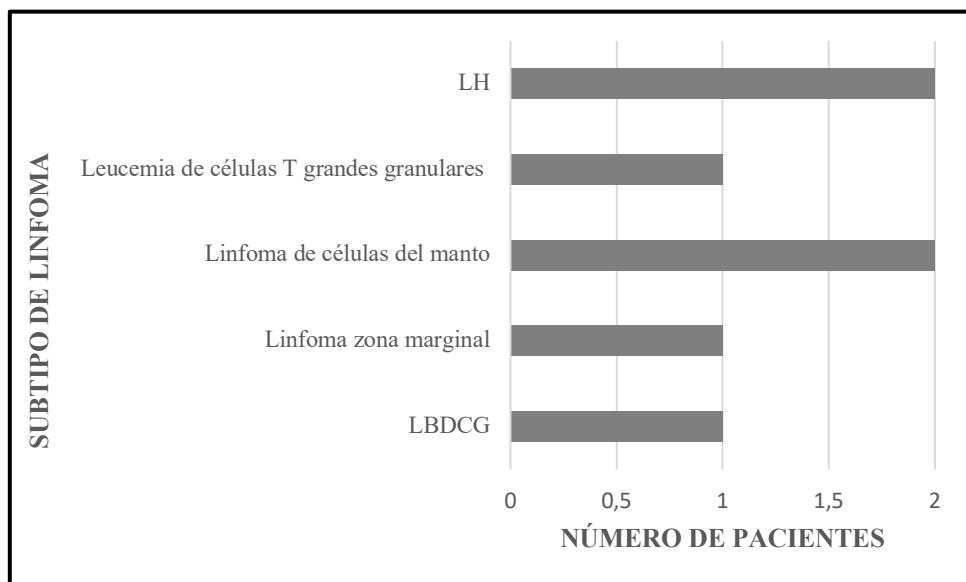


Figura 7: Subtipos de linfoma mediante EBUS. LBDCG: Linfoma B Difuso de Células Grandes.

5. Perfil de seguridad.

Hubo 2 casos (7.4%) de hemorragias de carácter leve relacionadas con la punción.

NOTA

El informe de resultados no es definitivo hasta que no se cierre el estudio.

Se enviará la memoria definitiva una vez terminado.