

Rendimiento diagnóstico de la broncoscopia con biopsia transbronquial en el estudio de lesiones sugerentes de cáncer pulmonar

SEBASTIÁN FERNÁNDEZ-BUSSY^{1,2}, GONZALO LABARCA^a,
SOFIA CANALS^{3,b}, MÓNICA ZAGOLLIN¹,
MAITE OYONARTE M.¹, DIONIS ISAMIT¹, ALFREDO JALILIE¹,
CARLOS GUERRA¹, SARA CHERNILO¹

Bronchoscopy with transbronchial biopsy for the diagnosis of potentially malignant pulmonary lesions: experience in 261 patients

Background: Bronchoscopy is a minimally invasive procedure used for the diagnosis of lung cancer. **Aim:** To report our experience with bronchoscopy and transbronchial biopsies for the diagnosis of potentially malignant pulmonary lesions. **Material and Methods:** Revision of electronic records from patients who underwent transbronchial biopsies seeking for lung cancer. The diagnostic yield of the procedure was evaluated using pathology reports or a 24 months follow up. **Results:** 261 patients were included. Bronchoscopy was diagnostic in 65% of cases. Lesions mean diameter was 51 mm (range 9-120 mm). Diagnostic yield for lesions less than 30 mm was 59%, for lesions less than 35 mm was 61%, and for lesions over 40 mm was 69%. The presence of malignant lesions and their location in the superior or middle lobe were associated with a better predictive value of the procedure. TNM staging was IIIB/IV in 80% of the patient at the time of diagnosis. **Conclusions:** The diagnostic yield of bronchoscopy is influenced by the etiology and location of lung lesions.

(Rev Med Chile 2015; 143: 433-438)

Key words: Biopsy, needle; Bronchoscopy; Lung neoplasm.

Según la última guía del *American College of Chest Physicians* el tipo de estudio de las lesiones pulmonares debe considerar el riesgo de la lesión de ser neoplásica¹. La resección quirúrgica es el método de elección en lesiones con alto riesgo de malignidad (grado de recomendación 2C), mientras que el seguimiento radiológico se prefiere en lesiones de bajo riesgo (grado de recomendación 2C). Para los sujetos con lesiones de riesgo intermedio, el estudio complementario debe basarse en el tamaño del nódulo, la ubicación, la relación con las vías respiratorias, el riesgo

de complicaciones en el paciente individual y la experiencia disponible^{1,2}.

Métodos diagnósticos como la punción trans-torácica guiada por tomografía axial computarizada (TAC) se prefieren generalmente en nódulos localizados en la proximidad de la pared torácica o lesiones más profundas sin riesgo de enfisema circundante. Por otro lado, las técnicas broncoscópicas son preferibles en nódulos situados en la proximidad de un bronquio fuente y en las personas que están en alto riesgo de neumotórax con una punción bajo TAC. Finalmente, en el caso de

¹Departamento de Broncoscopia; Instituto Nacional del Tórax, Santiago, Chile.

²Departamento de Neumología Intervencional; Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

^aResidente Medicina Interna; Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

^bInterno de medicina; Universidad del Desarrollo-Clinica Alemana, Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses ni recibir algún tipo de financiamiento por el desarrollo del manuscrito.

Recibido el 1 de junio de 2014, aceptado el 4 de marzo de 2015.

Correspondencia a:

Dr. Sebastián Fernández-Bussy
José Manuel Infante 717,
Providencia. Santiago, Chile.
Fax: (562) 5754972
sfernandezbussy@alemana.cl

los nódulos periféricos, se recomienda la biopsia endobronquial guiada con ultrasonido radial y la guiada por navegación electromagnética en caso de estar disponibles (grado de recomendación 1C). Sin embargo, y dada la falta de disponibilidad de técnicas avanzadas de diagnóstico en la mayoría de los centros, la broncoscopia convencional en sus distintas presentaciones como broncoscopia convencional, lavado broncoalveolar, cepillado bronquial, y biopsia transbronquial (FB-BTB) se siguen utilizando de manera frecuente en el diagnóstico de lesiones pulmonares periféricas^{2,3}.

El objetivo de este estudio es analizar el rendimiento diagnóstico de la broncoscopia con biopsia transbronquial en el estudio de las lesiones pulmonares focales con sospecha de neoplasia en un centro de referencia nacional.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte histórica, mediante la revisión de la base de datos electrónica de procedimientos realizados en la unidad de broncoscopia del Instituto Nacional del Tórax (Santiago, Chile), centro asistencial y docente de referencia a nivel nacional. Se incluyeron los procedimientos realizados entre julio de 2009 y mayo de 2012 con indicación clínica o radiológica de FB-BTB para estudio de una lesión pulmonar focal, en pacientes adultos (> 18 años), tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados. Se excluyeron aquellos procedimientos que no pudieron completarse debido a mala tolerancia, así como procedimientos en duplicado e indicaciones distintas a estudio de lesiones focales con sospecha de neoplasia.

Este estudio fue evaluado y aceptado por el comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Oriente de la ciudad de Santiago de Chile.

Protocolo de procedimiento

Todos los procedimientos fueron realizados por uno de los 6 endoscopistas de planta y un médico en formación con pasantías por la unidad de broncoscopia por un período de 2 meses continuos. Los procedimientos se realizaron según las recomendaciones estándares, con monitorización y sedación consciente. En nuestro centro los procedimientos son realizados con anestesia tópica con lidocaína a 2% con o sin sedación mediante

la administración endovenosa de midazolam asociada o no a un opiáceo. La vía de ingreso fue la transnasal en la mayoría de los casos, realizándose una inspección completa de la vía aérea y posteriormente, en el caso de FB-BTB, se obtuvo un mínimo de 6 biopsias. La utilización de fluoroscopia fue de acuerdo a la decisión personal del bronoscopista. Al finalizar el procedimiento, se realizó una radiografía de tórax de control en los pacientes que fueron sometidos a FB-BTB sin fluoroscopia y en aquellos pacientes en los cuales se sospecharon complicaciones post-procedimiento. Todos los pacientes debieron firmar un consentimiento informado en el que autorizaban la realización del procedimiento.

La información respecto al diagnóstico definitivo se obtuvo mediante el análisis de los registros de biopsias del servicio de anatomía patológica. El operador analizó las muestras sin tener conocimiento del procedimiento y con la sospecha de cáncer pulmonar. Se consideró una biopsia positiva para cáncer como un procedimiento diagnóstico, sin tener que realizar una segunda biopsia quirúrgica. En los casos en que la broncoscopia no fue diagnóstica, se buscó el procedimiento diagnóstico definitivo definido como *gold standard* (cirugía mediante videotoracoscopia o mediastinoscopia), mientras que en los casos en los cuales la lesión no fue diagnóstica por ningún método (broncoscópico o quirúrgico), se consideró como *gold standard* el seguimiento clínico- radiológico por al menos 24 meses con escáner de tórax.

Población de estudio

Registro de variables

Se registraron variables demográficas como edad, sexo y tabaquismo. Las características de la lesión se describen de acuerdo al TAC de tórax, clasificándolas según su ubicación (lóbulo superior o inferior y medio), y el tamaño de la lesión. Con respecto al procedimiento se obtuvieron datos de la anestesia utilizada, tolerancia al procedimiento, número de biopsias obtenidas y complicaciones asociadas al procedimiento.

Los pacientes con diagnóstico de lesiones neoplásicas fueron seguidos por un máximo de 24 meses definiendo la etapificación según TNM al momento del diagnóstico. Además se identificaron los pacientes que fallecieron dentro de los primeros 30 días a partir de la intervención.

Análisis estadístico

Los datos demográficos, clínicos y de procedimiento se expresaron en porcentajes absolutos y media \pm desviación estándar (DE) en los casos determinados. El rendimiento diagnóstico de las lesiones se expresó en porcentajes absolutos, las diferencias entre el diagnóstico y no diagnóstico por FB-BTB fueron analizadas para lesiones de diferente diámetro, y para las variables cuantitativas se realizó una prueba de χ^2 . Se realizó un análisis multivariado mediante un modelo de regresión logística para estudiar la asociación entre diferentes variables y la eficacia en la lesión pulmonar focal de diagnóstico por broncoscopia. Se analizaron: la ubicación, el tamaño, la etiología, las características radiológicas y la tolerancia al procedimiento. Se calcularon las razones ajustadas (OR, *odds*) y IC de 95% para las complicaciones. Se utilizó un valor estadísticamente significativo de $p < 0,05$. Los datos fueron tabulados en el *software* Microsoft Excel 2010 y analizados utilizando el *software* SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois).

Las variables estudiadas fueron registradas en una clasificación binaria: diámetro de la lesión ≤ 20 mm o > 20 mm; ≤ 30 mm o > 30 mm; guía fluoroscópica (sí o no), anestesia (tópica o intravenosa), localización (lóbulos superiores/medio-inferiores), tolerancia al procedimiento (bueno o regular/malo) y etiología (maligna o benigna).

Resultados

Entre julio de 2009 y mayo de 2012, se realizaron un total de 2.317 broncoscopias, de las cuales 261 procedimientos cumplieron los criterios de elegibilidad. La población de pacientes consistió en 140 hombres (54%) y 121 mujeres (46%) con una edad media de 64,7 años ($\pm 12,06$ DE). Un total de 191 (73%) eran fumadores activos o habían suspendido el tabaco, en 47 casos (18%) se registró el antecedente de algún cáncer anterior, 17,62% fue distinto al pulmonar. En 23 (8,8%) pacientes el TAC de tórax mostró alguna lesión pulmonar focal, sin presencia de síntomas asociados.

Se realizó FB-BTB mediante fluoroscopia en 155 pacientes (59,38%), la anestesia fue tópica en 166 (63,6%) y por vía intravenosa en 95 pacientes (36,4%), la tolerancia al procedimiento fue buena en 208 pacientes (79,69%) y regular/mala en 53 pacientes (20,3%). Del total de procedimientos registrados, en 24 pacientes (9,1%) hubo alguna complicación. La complicación más frecuente fue la hemorragia leve 15/261 (5,7%), seguida de neumotórax sin requerimiento de drenaje pleural en 4/261 procedimientos (1,1%). Además, 5/261 (1,9%) presentaron otras complicaciones como arritmias, hipertensión severa, dolor torácico o vómitos.

El diagnóstico final se estableció mediante FB-BTB en 170 pacientes (65%) (Figura 1). En

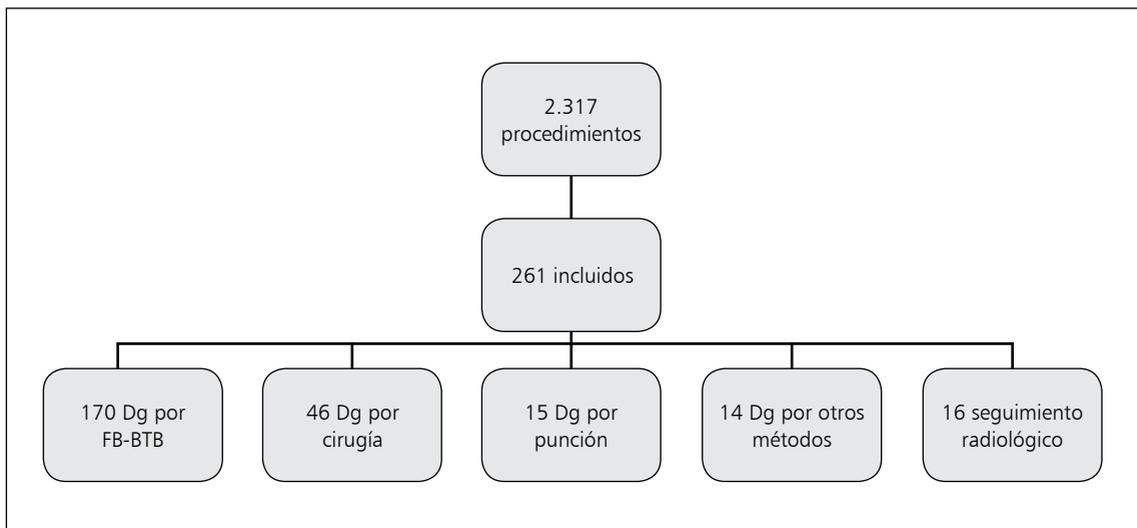


Figura 1. Flujograma de los procedimientos (Broncoscopia + Biopsia transbronquial) incluidos en el estudio y distribución de los resultados obtenidos. Dg: Diagnóstico.

46/261 pacientes (17,62%) el diagnóstico fue establecido por los procedimientos quirúrgicos, 15/261 pacientes (5,7%) por punción transtorácica, 5/261 (1,9%) por métodos microbiológicos, y 9/261 (3,44%) por otros métodos. En 16/261 de los pacientes (6,1%), sin diagnóstico definitivo, se obtuvo estabilidad o resolución radiográfica después de al menos 2 años de seguimiento. En la Tabla 1 se muestra el diagnóstico final basado en broncoscopia, cirugía y otros métodos.

El diámetro promedio de las lesiones pulmonares fue de 41,15 mm (rango 9-120 mm). El diámetro de la lesión fue de 20 mm o menos en 48 pacientes (22,4%), ≤ 30 mm en 103 pacientes (48,1%) y mayor que 30 mm en 110 pacientes (51,8%). Las lesiones se localizaron en el lóbulo superior y medio en 177 pacientes (67,8%), y en los lóbulos inferiores en 84 (32,1%) pacientes. El rendimiento diagnóstico fue 59,4% para las lesiones de 30 mm o más pequeñas; 60,6% para las lesiones de 35 mm o menos y 69,4% en el caso de lesión de > 40 mm. El análisis de χ^2 muestra una significancia estadística para la lesión de 40 mm o más pequeñas: OR 1,88 (IC 1,3-3,4).

El resultado de los análisis multivariados del valor predictivo para la FB-BTB se muestra en la Tabla 2. Los factores que se correlacionaron con un mayor valor predictivo fueron: la etiología de la lesión OR 8,14 (3,72-17,81) y la ubicación de la lesión en el lóbulo superior/medio 1,38 (1,02-1,85). Encontramos tendencia estadística para el tamaño de diámetro de < 20 mm 2,28 (IC 0,96-5,27 $p = 0,06$). No encontramos diferencias entre aquellos procedimientos realizados mediante fluoroscopia, el tipo de anestesia utilizada y la tolerancia al procedimiento.

El diagnóstico histológico mostró 214 lesiones malignas. Con 181 (74,18%) lesiones primarias y 33 (13,52%) lesiones metastásicas. En 31 casos (12,6%) las lesiones fueron benignas. El diagnóstico específico para todas las lesiones incluidas en este estudio se muestra en la Tabla 2.

Posterior a un año de seguimiento se registraron 196 pacientes con lesiones neoplásicas, la cla-

Tabla 1. Etiología de las lesiones focales y clasificación según TNM en las lesiones malignas

Diagnóstico específico	n	(%)
Malignas (n = 214)		
Adenocarcinoma	69	32,2
Carcinoma células escamosas	37	17,3
Carcinoma células pequeñas	12	5,6
Carcinoma no células pequeñas	32	15
Metástasis pulmonar	33	15,4
Linfoma	7	3,3
Carcinoma broncoalveolar	6	2,8
Otros carcinomas	18	8,4
Benignas (n = 30)		
Neumonía evolución tórpida	6	20
Tuberculosis	1	3,3
Sarcoidosis pulmonar	2	6,7
Lesiones inflamatorias	19	63,3
Otras	2	6,7
Etapificación según TNM (n = 196)		
I	6	3
II	16	8,1
IIIa	11	5,6
IIIb	5	2,5
IV	151	77
Sin datos	7	3,5
Muerte dentro de 30 días		4

Tabla 2. Resultado de la regresión logística y la evaluación de los factores relacionados con el rendimiento diagnóstico de FB-BTB

Variable	n	(%)	OR (IC)	Valor p-
Diámetro > 20 mm	166	63,6	2,28 (0,96-5,27)	0,06
Diámetro > 30 mm	112	42,9	0,78 (0,59-1,04)	0,1
Lóbulo Superior/medio	177	67,8	1,38 (1,02-1,85)	0,03*
Tolerancia al procedimiento	208	79,7	1,07 (0,75-1,53)	0,69
Etiología maligna	214	81,9	8,14 (3,72-17,81)	$< 0,001^*$
Uso de fluoroscopia	155	59,4	1,30 (0,72-2,33)	0,37
Anestesia tópica	166	63,6	0,77 (0,42-1,40)	0,39

sificación según TNM fue IIIb/IV en 79,5% de los casos. Finalmente, cuatro pacientes fallecieron en los primeros 30 días posteriores a la broncoscopia.

Discusión

Las características demográficas de nuestra cohorte fueron similares a las informadas en la literatura, donde destacan la mayor proporción de hombres, con edad mayor de 50 años y con antecedentes de tabaquismo en un porcentaje elevado. En nuestra serie, destaca en especial la presencia de una neoplasia previa en 18% de los pacientes y las lesiones focales encontradas como hallazgos radiológicos, sin sintomatología asociada^{4,5}.

Respecto al rendimiento diagnóstico de los procedimientos, éste fue similar al informado previamente; Chechani y cols informaron un rendimiento diagnóstico de 73%, incluyendo aquellos procedimientos secundarios a técnicas broncoscópicas como el cepillado bronquial, lavado bronquio alveolar y biopsia transbronquial⁶. Según la última guía de cáncer pulmonar el rendimiento diagnóstico de la FB-BTB es de 88% en cifras generales (incluyendo todas las técnicas asociadas a broncoscopia flexible), sin embargo, el rendimiento disminuye hasta 78% de rendimiento en el subgrupo de lesiones ubicadas en la periferia; respecto al rendimiento de la biopsia transbronquial, el rendimiento en este subgrupo de lesiones es de 65%, hallazgo similar a lo encontrado en nuestro estudio².

Otra medida analizada con frecuencia es el diámetro de la lesión pulmonar, a medida que aumenta el diámetro de la lesión, el rendimiento diagnóstico aumenta de manera proporcional. En más de 50% de las lesiones de hasta 35 mm la técnica fue diagnóstica, aumentando a medida que aumenta el diámetro, siendo las lesiones con un nivel de corte de 40 mm el punto de mayor rendimiento. No encontramos significancia estadística en lesiones con diámetro > 30 mm, sin embargo, encontramos tendencia estadística para lesiones >20 mm. Es posible que este resultado se deba a la falta de consistencia en la medición de la lesión, período entre la imagen y el procedimiento o la falta de estandarización para el radiólogo.

En nuestro estudio, no se encontraron diferencias entre los procedimientos guiados con fluoroscopia o broncoscopia convencional. Este resultado es interesante, debido al riesgo de la radiación y

la limitada contribución en el rendimiento diagnóstico. El criterio utilizado con mayor frecuencia para decidir el uso de la fluoroscopia es el tamaño de la lesión y ubicación periférica⁷.

La etiología y ubicación de la lesión en lóbulos superiores y medio son factores que se correlacionan con rendimiento diagnóstico, estos hallazgos son similares a los reportados previamente, siendo la lesión pulmonar ubicada en lóbulos superiores como lesión de alto riesgo de neoplasia, incluyéndose en distintos sistemas de estimación de riesgo de nódulo pulmonar como el *score* de la Clínica Mayo⁸.

El uso de anestesia no es una variable que afecta el rendimiento diagnóstico. En nuestro centro, el uso de este tipo de anestesia es una alternativa de bajo costo y sin efectos sobre el diagnóstico y sus complicaciones. Respecto a las complicaciones, éstas son poco frecuentes. En nuestro estudio encontramos 4 neumotórax y 15 hemorragias sin repercusión clínica. Todos los casos de neumotórax ocurrieron en pacientes sin guía fluoroscópica. Este resultado es similar a los informes anteriores⁹.

La principal etiología de las lesiones focales pulmonares encontrada fue neoplasia (primario o metástasis). En cuanto a la histología, el adenocarcinoma es el tumor primario más frecuente (32,2%), lo que confirma el aumento en la prevalencia del adenocarcinoma en comparación con el cáncer de células escamosas. Kaparianos y cols, en un estudio retrospectivo, analizaron 4.098 pacientes en cuatro años. El adenocarcinoma fue el cáncer de pulmón más común en hombres y mujeres (37,3 y 39,7%, respectivamente)¹⁰. A pesar de hacer el diagnóstico por el procedimiento, todavía estamos encontrando lesiones neoplásicas en etapas avanzadas, dando pocas posibilidades de tratamiento curativo en estos pacientes. Esto habla de la dificultad para establecer un diagnóstico precoz, sobre todo en el sistema público de salud.

Las lesiones benignas (lesiones inflamatorias o infecciosas) son menos comunes. Esto se explica por el desarrollo de técnicas microbiológicas o citológicas, por tanto, son indicación limitada para el estudio con broncoscopia. En nuestro país, la tuberculosis es una enfermedad con una incidencia de 13,6/100.000, por lo que la broncoscopia es raramente utilizada para el diagnóstico de esta enfermedad^{11,12}.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio de cohorte en

los que se designaron los integrantes de manera retrospectiva y se les realizó un seguimiento prospectivo por un período de 24 meses, por lo que no es posible obtener todas las variables, especialmente más información acerca de la lesión focal. En segundo lugar, el sistema binario por tamaño > ó < 30 mm, lóbulo pulmonar y otras características, hacen que el análisis de las variables sea limitado. Por último, este estudio incluye variables que pueden afectar el rendimiento diagnóstico. En la práctica clínica hay más variables que intervienen, como la formación y la experiencia del endoscopista y la variabilidad de cada paciente.

Como conclusión, la FB-BTB es un procedimiento seguro, con un alto rendimiento diagnóstico, influenciado por múltiples variables como el tamaño de la lesión, localización y etiología. Todas estas variables deben ser consideradas en el estudio de una lesión pulmonar focal. Finalmente, aún estamos encontrando lesión neoplásica en etapas avanzadas, dando pocas posibilidades de tratamiento curativo en estos pacientes.

Referencias

- Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e93S-120S.
- Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl): e142S-65S.
- Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* 2003; 123 (5): 1693-717.
- Haro Estarriol M, Rubio Goday M, Vizcaya Sánchez M, Baldó Padró X, Casamitjá Sot MT, Sebastián Quetglás F. Bronchoscopic lung biopsy with fluoroscopy to study 164 localized pulmonary lesions. *Arch Bronconeumol* 2004; 40 (11): 483-8.
- Botana-Rial M, Núñez-Delgado M, Pallarés-Sanmartín A, Leiro-Fernández V, Torres-Durán M, Represas-Represas C, et al. Multivariate study of predictive factors for clearly defined lung lesions without visible endobronchial lesions in transbronchial biopsy. *Surg Endosc* 2010; 24 (12): 3031-6.
- Chechani V. Bronchoscopic diagnosis of solitary pulmonary nodules and lung masses in the absence of endobronchial abnormality. *Chest* 1996; 109 (3): 620-5.
- Boonsarngsuk V, Raweelert P, Juthakarn S. Endobronchial ultrasound plus fluoroscopy versus fluoroscopy-guided bronchoscopy: a comparison of diagnostic yields in peripheral pulmonary lesions. *Lung* 2012; 190 (2): 233-7.
- Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997; 157 (8): 849-55.
- Fernández-Bussy S, Labarca G, Zagolín M, Oyonarte M, Isamit D, Jalilie A, et al. Immediate complications following flexible bronchoscopy. Retrospective analysis of 1.079 procedures. *Rev Med Chile* 2014; 142: 299-304.
- Kaparianos A, Argyropoulou E, Sampsonas F, Zania A, Efremidis G, Tsiamita M, et al. Indications, results and complications of flexible fiberoptic bronchoscopy: a 5-year experience in a referral population in Greece. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2008; 12 (6): 355-63.
- Yáñez A. Tuberculosis in migrants. Situation of Chile and Peru. *Rev Chil Enf Respir* 2010; 26: 161-4.
- Lai RS, Lee SS, Ting YM, Wang HC, Lin CC, Lu JY. Diagnostic value of transbronchial lung biopsy under fluoroscopic guidance in solitary pulmonary nodule in an endemic area of tuberculosis. *Respir Med* 1996; 90 (3): 139-43.