

ECOGRAFIA ENDOBRONQUIAL (EBUS) UNA TECNICA MINIMAMENTE INVASIVA. SU ROL EN EL DIAGNOSTICO Y ESTADIFICACION DEL CANCER DE PULMON

Autor: Artemio Oscar García.

Hospital Posadas. Argentina

Introducción. En Argentina, por el año 1949, el Dr. Eduardo Schieppati publica el primer informe de punción aspiración transbronquial con aguja (TBNA). en “Revista de la Asociación Médica Argentina”. Su trabajo original, demostró que por medio de la broncoscopia rígida y el uso de una aguja rígida que pasaba a través del mismo, obtenía un muestreo de grandes masas subcarinales y paratraqueales con éxito diagnóstico. (1).

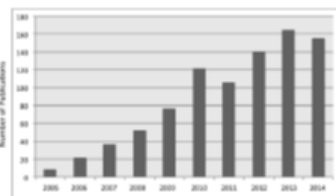
Recién a principio de 1980 y en plena era de la broncoscopia flexible, el Dr. Ko Pen Wang, introduce el uso de una aguja flexible. La TBNA convencional demostró ser un método útil para diagnosticar linfadenopatías mediastínicas e hiliares. Esta técnica se convirtió en estándar en las dos siguientes décadas. (2,3). La principal limitación de la TBNA convencional fue que la estimación del punto de entrada de la aguja en la pared de la vía aérea se basó en evaluación previa al procedimiento de imágenes de tomografía computarizada (TC) estática.

A finales de la década de 1990, el Dr. Heinrich Becker y el Dr. Felix Herth describieron el uso de la ecografía endobronquial (EBUS) con una sonda radial, que permitió visualizar los ganglios linfáticos o masas a través de la pared de la vía aérea y seleccionar con mayor precisión el punto de entrada de la aguja. La limitación de esta técnica fue que una vez localizado el sitio a punzar se retiraba la sonda de ultrasonido para poder ingresar la aguja por el canal de trabajo del endoscopio. (4). Años después la integración de un transductor de ultrasonido al extremo del broncoscopio conocido como Sonda Convexa (CP-EBUS), permitió el despliegue de la aguja a través del canal de trabajo sin pérdida de la imagen de ultrasonido.

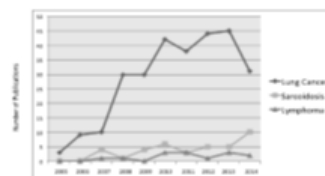
En 2004, el ensayo clínico inicial que describía CP-EBUS fue publicado por el Dr. Kazuhiro Yasufuku y, por primera vez, los broncoscopistas pudieron utilizar en tiempo real imágenes de ultrasonido permitiendo la visualización simultánea de la aguja y el lugar preciso de toma de la muestra. (5). Desde el año 2005 en adelante, las publicaciones sobre la utilidad del EBUS-TBNA se mantienen en constante crecimiento. (6,7,8,9).

Recientemente, el Dr. Roberto Casal en un artículo titulado “Una década de progreso” realiza una revisión de los trabajos publicados en PubMed sobre el impacto del EBUS en cuanto a su efectividad, los aspectos técnicos y la docencia. Como se muestra en la figura 1 existió un aumento de las publicaciones en forma significativa, se revisaron 878 de ellas. El foco estuvo puesto en tres enfermedades frecuentes y relevantes: el cáncer de pulmón, la tuberculosis y en menor cuantía la sarcoidosis. En ellas la afectación de los ganglios mediastinales e hiliares pueden determinar no sólo el diagnóstico sino también una estrategia terapéutica. (10).

Publicaciones 2005 al 2014 EBUS-TBNA PubMed solo en inglés (Figura 1)



Publicaciones 2005 al 2014 EBUS-TBNA Por enfermedad específica (Figura 2)



En los últimos años, el tratamiento del cáncer de pulmón ha mostrado significativos avances, permitiendo un tratamiento personalizado gracias a la detección de mutaciones genéticas que presentan este tipo de tumores como también la alteración sobre el sistema inmune de los pacientes. (15).

Para la detección de las mutaciones genéticas, el material obtenido por EBUS-TBNA ha sido demostrado como suficiente no solo para la inmunohistoquímica (que determina estirpe tumoral) sino también para las mutaciones genéticas más frecuentes con tratamiento personalizado como EGFR y ALK. (13-14).

En la actualidad el tratamiento con inmunoterapia resulta promisorio: los anticuerpos monoclonales contra P-L1 y/o PD-L1 están cambiando la expectativa de supervivencia en el cáncer de pulmón avanzado. Su acción se basa en la capacidad de algunos tumores de evadir el sistema inmune mediante la expresión de PD-L1, ligando para una proteína llamada PD-1 (programmed cell death protein 1). Al producirse la unión entre PD-1 y PD-L1 se inhibe la activación del linfocito T y por tanto se inhibe la respuesta inmune normal contra células tumorales. Estos tratamientos ya probados en el cáncer de pulmón han mostrado supervivencias globales mayores que las obtenidas con quimioterapia tradicional. (11). Entre los marcadores más utilizados están la expresión de PD-L1 en las células tumorales, expresión que se evalúa con técnicas de inmunohistoquímica. El Pembrolizumab, por ejemplo, es un anticuerpo monoclonal anti-PD-1 aprobado para el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas que en terapia de primera línea. Esto requiere que al menos el 50% de las células tumorales expresen PD-L1 y, en el caso de segunda línea, al menos el 1%. Las muestras obtenidas a través de EBUS TBNA han sido útiles también para realizar esta determinación. (11-18).

En el cáncer de pulmón, el estadio de la enfermedad es el principal factor determinante en la elección de la estrategia terapéutica. Los procedimientos actualmente disponibles para la estadificación mediastinal incluyen procedimientos no invasivos como la tomografía computada de tórax (TC) y la tomografía por emisión de positrones (PET) e invasivos (quirúrgicos y no quirúrgicos).

El uso del ultrasonido endobronquial (EBUS) con aspiración transbronquial con aguja (EBUS-TBNA) para el diagnóstico inicial y el proceso de estadificación del mediastino en aquellos pacientes con sospecha de cáncer de pulmón es reconocido en toda la literatura, siendo recomendado por las instituciones científicas internacionales y locales. (15-16-20)

Si bien se ha prestado especial atención a las reducciones de costos logrados por el EBUS-TBNA, éste no ha sido el caso de algunos de sus beneficios más significativos. La reducción del tiempo para el diagnóstico y estadificación de ganglios linfáticos mediastinales (visualizados en la TAC de tórax o hipercaptantes en el PET –TC) es crucial en la hora del tratamiento personalizado. (17).

El EBUS ingreso a la Argentina en el año 2010, en el ámbito privado, y un año después en el ámbito público (Hospital Nacional Prof. A. Posadas).

En nuestra experiencia inicial hasta enero del 2016 describimos prospectivamente algunos resultados de la ecografía endobronquial en nuestro país. Se utilizó un equipo Fujinon EB-530 US. Todos los estudios se realizaron en la sala de endoscopia, bajo neurolepto analgesia o anestesia general. Se accedió a la vía aérea por medio de máscara laríngea o tubo endotraqueal. El estudio del material obtenido fue procesado y evaluado in situ por un patólogo (técnica de ROSE).

En ese periodo se realizaron 88 EBUS, 2 por extensión de enfermedad neoplásica y 86 para estudio de adenomegalias mediastinales. (imagen 1). En estos 88 pacientes, 67 eran hombres, con una edad promedio de 60.6 años (rango de 33 a 86 años). En cinco pacientes los ganglios detectados tenían menos de 5mm. por lo cual no fueron punzados. Con presencia de patólogo, se tomaron muestras diagnósticas en 86 estaciones ganglionares, de los 81 EBUS-TBNA. De estos se obtuvo material en 82 estaciones. (Imagen 2). La sensibilidad global 95.4%. El tamaño ganglionar promedio: 13.55 mm (rango 6 a 28 mm). En adenomegalias sospechosas de compromiso neoplásico la sensibilidad fue del 79%. El cáncer más frecuente fue el Adenocarcinoma con un 65%. (Imagen 3). En este grupo de pacientes solo uno, requirió internación por hipoxemia, el resto fueron todos procedimientos ambulatorios. No hubo mortalidad.

Imagen 1.

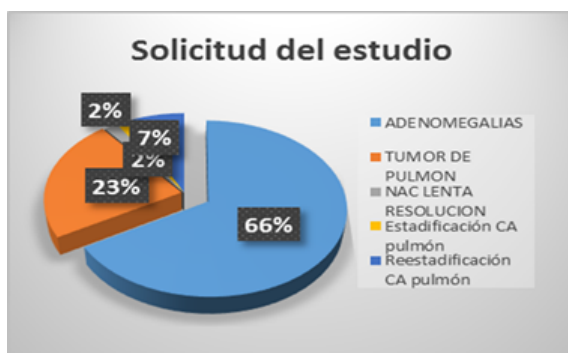
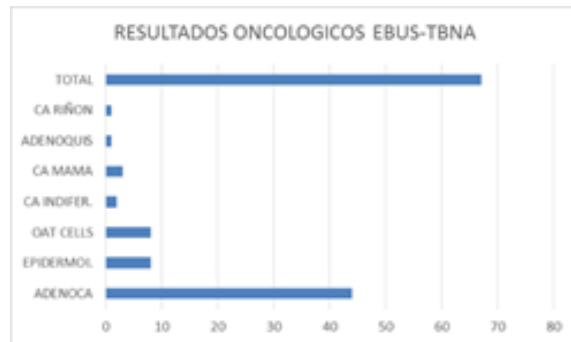


Imagen 2.



Imagen 3.



Este análisis demuestra que la EBUS-TBNA es una técnica segura, costo-efectiva, con una elevada eficacia para el diagnóstico y la estadificación mediastínica de pacientes con sospecha o confirmación de cáncer de pulmón. Estos datos iniciales se suman al alto grado de evidencia que señala la literatura. (16-17-18-19-20).

En los últimos 4 años otras instituciones privadas se sumaron a la prestación de este método invasivo, quedando relegado el ámbito público. Según datos de una encuesta telefónica para relevamiento de esta práctica presentada en el último Congreso Argentino de Broncoscopia (abril de 2018), se han realizado unos 320 estudios en nuestro país. En el ámbito del Hospital Público se realizaron 160 estudios.

El EBUS es una práctica médica mínimamente invasiva con muy baja morbilidad, ambulatoria, de excelente redito diagnóstico, en especial para la estadificación del cáncer de pulmón beneficiándose este grupo de pacientes para el pronto inicio de un tratamiento oncológico personalizado.

En esta era de la medicina mínimamente invasiva y molecular, este estudio es crucial para definir la mejor terapéutica. El nuevo y activo rol de los patólogos nos compromete mutuamente en este abordaje rápido y eficaz.

Bibliografía:

- 1- Schieppati E. Mediastinal puncture thru the tracheal carina. 1049. Rev Asoc Med Argent 63: 497-499.
- 2- Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. 1983. Chest 84: 571-576.
- 3- Dasgupta A, Mehta AC. Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. 1999. Clin Chest Med 20: 39-51.
- 4- Herth F, Becker HD, Ernst A. Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. 2004. Chest 125: 322-325.
- 5- Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, et al. Realtime endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. 2004. Chest 126: 122-128.
- 6- Herth FJ, Becker HD, Ernst A. Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: an experience in 242 patients. 2003. Chest 123: 604-607.
- 7- Yasufuku K, Nakajima T, Motoori K, Sekine Y, Shibuya K, et al. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer. 2006. Chest 130: 710-718.
- 8- Garcia-Olive I, Monso E, Andreo F, Sanz-Santos J, Taroni M, Molina-Vila MA, Llatjos M, Castella E, Moran T, Bertran-Alamillo J, Mayo-de-las-Casas C, Queralt C, Rosell R: Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for identifying EGFR mutations. Eur Respir J. 2010; 35: 391-395.
- 9- Wahidi MM, Herth F, Yasufuku K, Shepherd RW, Yarmus L, et al. Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. 2015. Chest 149: 816-835.
- 10- Casal RF, Lazarus DR, Eapen GA, Yasufuku K. EBUS-TBNA: A Decade of Progress. 2016. J Clin Trials 6: 264.
- 11- Fernandez-Bussy S, et al. Expresión de PD-L1 en muestras de cáncer pulmonar no microcítico obtenidas por EBUS-TBNA. Arch Bronconeumol. 2017.
- 12- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Czoszi T, Fülöp A, et al., KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2016; 375:1823–33.6.
- 13- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, et al. Nivo-lumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015; 373:123–35.7.
- 14- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced non squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015; 373:1627–39.
- 15- Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143 5 Suppl.: e211S–50S.9.
- 16- Vilmann P, Clementsen PF, Colella S, Siemsen M, de Leyn P, Dumonceau JM, 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; 47:545–59.10.
- 17- Fernandez-Bussy S, Labarca G, Pires Y, Caviedes I, Burotto M. Molecular testing of EGFR, EGFR resistance mutation, ALK and ROS1 achieved by EBUS-TBNA in Chile. Arch Bronconeumol. 2017; 53:172–4.11.
- 18- Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, et al. EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PD-L1 expression in lung cancer. Clin Lung Cancer. 2017; 18:527–34.
- 19- Tracy L, Leong, Michael Christie, Sevastjan Kranz, Kym Pham, Arthur Hsu, Louis B. Irving, Marie-Liesse Asselin-Labat, Daniel P. Steinfurt. Evaluating the genomic yield of a single endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in lung cancer: meeting the challenge of doing more with less. Clinical Lung Cancer. (2017), doi: 10.1016/j.clc.2017.05.006.
- 20- CONSENSO NACIONAL INTERSOCIEDADES SOBRE CARCINOMA DE PULMÓN NO CÉLULAS PEQUEÑAS (CPNPC) Argentina. Julio de 2017.