

Ultrassom endobrônquico: do diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão até a pesquisa translacional

Endobronchial ultrasound: from lung cancer diagnosis and staging to translational research

Juliana Guarize

O *endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration* (EBUS-TBNA, punção aspirativa por agulha guiada por ultrassom endobrônquico) é provavelmente o avanço mais relevante na medicina torácica na última década. O EBUS-TBNA foi inicialmente utilizado no diagnóstico de metástases linfonodais em pacientes com câncer de pulmão. Posteriormente, suas indicações rapidamente evoluíram, e o método é hoje utilizado no diagnóstico de muitas doenças torácicas, entre elas, sarcoidose, timomas, tuberculose, linfomas e doenças metastáticas.⁽¹⁾

No âmbito da oncologia, o EBUS-TBNA logo se tornou uma ferramenta chave na avaliação de pacientes com câncer de pulmão. Os usos do EBUS vão do estadiamento mediastinal bilateral e extenso à coleta de espécimes para análises moleculares – mutações no *epidermal growth factor receptor* (EGFR, receptor do fator de crescimento epidérmico), mutações *KRAS* e rearranjo de *anaplastic lymphoma kinase* (ALK, quinase do linfoma anaplásico) – reforçando a moderna terapia alvo em pacientes com câncer de pulmão.⁽²⁾

No diagnóstico de nódulos pulmonares periféricos ou opacidades em vidro fosco, a sonda radial de EBUS melhorou o rendimento diagnóstico da biópsia transbrônquica e reduziu drasticamente o número de biópsias por punção aspirativa por agulha fina guiada por TC transtorácica e suas complicações associadas.

O estadiamento mediastinal é fundamental para a avaliação de câncer do pulmão cirurgicamente tratável e indica o tipo de tratamento (quimioterapia de indução, cirurgia ou quimioterapia/radioterapia definitiva). Por muitos anos, a mediastinoscopia foi o padrão ouro para o estadiamento do mediastino e foi amplamente utilizada em centros de referência. Atualmente, o EBUS-TBNA se iguala à mediastinoscopia em termos de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de metástase linfonodal mediastinal,

e o EBUS-TBNA tem todas as vantagens de um procedimento minimamente invasivo.⁽³⁾

Em 2011, realizamos 79 mediastinoscopias para o estadiamento mediastinal de pacientes com câncer de pulmão. Em 2012, após a introdução do EBUS em nossa prática clínica, o número de mediastinoscopias caiu para 17, o que confirma o papel central do EBUS-TBNA em um centro de referência de câncer.

Rapid on-site evaluation (ROSE, avaliação rápida no local) e o manuseio de amostras são cruciais para melhorar o rendimento diagnóstico do EBUS-TBNA e para se obter todas as análises mutacionais no exame final.⁽⁴⁾ Em nosso centro, as amostras são coletadas com uma agulha de 22G (NA-2015X-4022; Olympus, Tóquio, Japão), e uma pequena quantidade de material é transferida para lâminas. Algumas das lâminas são secas ao ar e coradas imediatamente com MGG quick stain (Bio-Optica, Milão, Itália), de modo que o citopatologista possa imediatamente interpretar e confirmar a adequação dos espécimes celulares. Lâminas “espelho” são fixadas em álcool para a coloração H&E. Outras passagens da agulha e o material coletado são fixados em solução de formalina para o processamento como bloco celular para a avaliação histológica.

Nos últimos 15 meses, realizamos 322 procedimentos de EBUS-TBNA (EBUS Convex Probe BF-UC180F; Olympus). A sensibilidade geral foi de 94,5%. A sensibilidade nos casos ROSE (n = 251) foi de 98,8%. A análise molecular foi possível em 62 dos 71 casos de adenocarcinoma (87,3%). Foram encontradas mutações *EGFR* e *KRAS* em 10 (16,1%) e 15 (24,2%) pacientes, respectivamente, ao passo que foi detectado rearranjo ALK (por hibridação fluorescente in situ) em 2 pacientes (3,2%). Esses dados mostram que a análise molecular de amostras obtidas por EBUS-TBNA é viável e pode ser incorporada na prática clínica. A proporção de mutações *EGFR* e *KRAS*, bem como a de rearranjos ALK, corresponde ao relatado em amostras cirurgicamente ressecadas.

Implantamos recentemente um novo protocolo com espécimes obtidos por EBUS-TBNA para uma abordagem do genoma completo (DNA e extração de RNA) a fim de identificar novos marcadores de quimiorresistência em estágio IIIA pN2 de câncer de pulmão não pequenas células. Na fase preliminar dessa pesquisa translacional, as amostras colhidas foram submetidas à cultura de células (culturas de células epiteliais), e as amostras com baixa celularidade, identificadas por ROSE, não cresceram nas culturas. Esse achado confirma a importância de ROSE e a necessidade de uma nova classificação de “adequação” dos espécimes, levando-se em conta os diferentes graus de celularidade nos esfregaços secos ao ar.

No presente número do *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Figueiredo et al. publicam uma revisão ampla sobre o EBUS-TBNA. Os autores discutem os principais aspectos, a técnica, a viabilidade e os resultados esperados do procedimento. Eles também descrevem as dificuldades de se utilizar essa nova tecnologia no Brasil e o alto custo do procedimento, assim como a necessidade de que a Associação Médica Brasileira estabeleça um novo sistema de classificação.⁽⁵⁾

Problemas econômicos também afligem muitos centros na Europa. O EBUS-TBNA é um procedimento caro, e muitos centros na Itália ainda usam o TBNA cego, com todas as suas limitações. Apesar do alto custo do EBUS-TBNA, as claras vantagens do procedimento devem incentivar seu uso em centros de referência em todo o mundo. Esperamos que a disseminação

da tecnologia reduza o custo do EBUS-TBNA, tornando-o disponível em muitos centros.

Juliana Guarize M.D.
Pneumologista Intervencionista
Divisão de Cirurgia Torácica
Instituto Europeu de Oncologia
Milão, Itália

Referências

1. Eapen GA, Shah AM, Lei X, Jimenez CA, Morice RC, Yarmus L, et al. Complications, Consequences, and Practice Patterns of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: Results of the AQUIRE Registry. *Chest*. 2012 Nov 1. doi: 10.1378/chest.12-0350. [Epub ahead of print]
2. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multigene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Chest*. 2011;140(5):1319-24.
3. Yasufuku K, Pierre A, Darling G, de Perrot M, Waddell T, Johnston M, et al. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(6):1393-400.
4. Nakajima T, Yasufuku K, Saegusa F, Fujiwara T, Sakairi Y, Hiroshima K, et al. Rapid On-Site Cytologic Evaluation During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Nodal Staging in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. 2012 Dec 12. pii: S0003-4975(12)02164-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.09.074. [Epub ahead of print]
5. Figueiredo VR, Jacomelli M, Rodrigues AJ, Canzian M, Cardoso PF, Jatene FB. Current status and clinical applicability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):226-237.