

Artigo original

Endoscopia respiratória no estadiamento do câncer de pulmão

Endoscopic staging of lung cancer

Iunis Suzuki¹, Sebastian Fernandez-Bussy², Felix JF Herth³

RESUMO

Câncer de pulmão é ainda a maior causa de mortalidade por câncer em todo mundo com uma pobre taxa de sobrevivência. Acessar os linfonodos mediastinais são de fundamental importância para um estadiamento adequado para definir a conduta terapêutica e o prognóstico. Um estadiamento adequado também é importante para melhorar as pesquisas para comparação de dados confiável. Novas técnicas diagnósticas tem ampliado a visão do broncoscopista e aumentado as possibilidades de diagnóstico de processos mediastinais e do estadiamento do câncer de pulmão. Ultrassom endobrônquico e digestivo com punção aspirativa, navegação eletromagnética, autofluorescência, tomografia de coerência ótica e microscopia confocal são alguns desses avanços que podem aumentar nossa capacidade de diagnosticar e estadiar o câncer de pulmão. Sem dúvida, implementação destas técnicas irão influenciar drasticamente os algoritmos para o diagnóstico e estadiamento em futuro próximo. Graças a esta abordagem minimamente invasiva, segura, acurada e de bom alcance diagnóstico, um completo estadiamento endoscópico ambulatorial pode ser o futuro.

Descritores: Cancer de Pulmão; Estadiamento Mediastinal; Ultrassom Endobrônquico.

ABSTRACT

Lung cancer is still the leading cause of cancer mortality worldwide with an overall poor survival rate. Mediastinal lymph node sampling in lung cancer is important for adequate staging in order to determine appropriate treatment as well as predicting outcome. Adequate staging of lung cancer is also important in order to improve research into lung cancer, for accurate comparison of data and for quality control. New diagnostic tools available have broadened the view of the bronchoscopist and augmented the diagnostic possibilities for mediastinal processes and staging of lung cancer. Endobronchial ultrasound and endoscopic ultrasound with needle aspiration, electromagnetic navigation, autofluorescence, coherence optical tomography and confocal microscopy are some of these new tools that can enhance our capability in diagnosis and staging accurately lung tumors. Beyond doubt, implementation of these techniques will drastically alter lung cancer diagnostic and staging algorithms in the near future. Thanks to its minimally invasive approach, safety record, accuracy and diagnostic reach, complete ambulant endoscopic staging of lung cancer might be the future.

Keywords: Lung Neoplasms; Mediastinal Staging; Endobronchial Ultrasound.

INTRODUÇÃO

O estadiamento "TNM" do câncer de pulmão é parte fundamental da avaliação da doença durante e a seguir do processo diagnóstico (1,2). Um estadiamento bem feito e eficaz irá orientar decisões sobre o tratamento, evitar cirurgias desnecessárias e fornecer uma expectativa do prognóstico.

A broncoscopia quando realizada com finalidade diagnóstica já fornece informações sobre a condição "T" endobrônquica, que norteiam o cirurgião quanto a ressecabilidade da lesão e a extensão da ressecção. Algumas alterações podem ser observadas ao exame simples e o olho treinado do observador é na maioria

1. Serviço de Endoscopia Respiratória da Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Serviço de Endoscopia Respiratória do Hospital A. C. Camargo – São Paulo (SP), Brasil.

2. MD. Director, Interventional Pulmonology. Clínica Alemana de Santiago - Chile. Adjunct Assistant Professor, University of Florida - USA.

3. MD, PhD, FCCP. Chairman and Head Pneumology and Respiratory Care Medicine. Thoraxklinik, University of Heidelberg - Germany.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Iunis Suzuki. Rua dos Narcisos, 91, CEP: 04048-040. São Paulo, SP, Brasil. E-mail: iunis.suzuki@terra.com.br.

das vezes suficiente para identificar a extensão da infiltração de mucosa, delimitando as margens macroscópicas das lesões centrais.

Devem ser examinados com cuidado os pontos anatômicos que determinam a irresssecabilidade. São eles a invasão da traquéia, carina, e lesões em brônquios principais a menos de 2 cm da junção traqueobronquica direita ou esquerda ou da carina. Ao examinar a laringe, a presença de paralisia de prega vocal já indica invasão e comprometimento do nervo laringeo recorrente, mesmo antes de acessar a cadeia linfonodal correspondente.

Avanços tecnológicos recentes vem acrescentar recursos à broncoscopia simples. Dentre estes estão o já consagrado ultrassom endobrônquico (EBUS), além da autofluorescência, a tomografia por coerência ótica e a microscopia confocal.

ULTRASSONOGRAFIA ENDOSCÓPICA

Muitas patologias das vias aéreas envolvem a parede brônquica e as estruturas parabrônquicas. A visão do endoscopista entretanto estava limitada ao lumen e superfície interna das vias aéreas. As alterações dentro e além da parede da via aérea podiam apenas ser avaliadas indiretamente. O ultrassom endobrônquico (EBUS) e a punção aspirativa transbronquica guiada com ultrassom endobrônquico (EBUS-TBNA) são novos meios diagnósticos que ampliaram a visão do broncoscopista e aumentaram as possibilidades diagnósticas e de estadiamento das alterações mediastinais.

O câncer de pulmão é ainda a maior causa de mortalidade por câncer no mundo com taxa geral de sobrevida muito pobre. Obter amostras dos linfonodos mediastinais é importante para um estadiamento adequado para determinar o melhor tratamento assim como para o prognóstico. Também é necessário um estadiamento correto para melhorar a comparação de dados e controle de qualidade na literatura (3,4). O estadiamento linfonodal mediastinal pode ser realizado preoperatoriamente por exames radiológicos, endoscopicamente ou cirurgicamente (2).

Tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (MRI), tomografia por emissão de positrons (PET) e PET-TC são técnicas úteis não-invasivas para o estadiamento mas não suficientemente sensíveis ou específicas para determinar o comprometimento mediastinal(5). É de fundamental importância obter amostras destes linfonodos para determinar a ressecabilidade do tumor (6).

Mediastinoscopia tem sido o padrão-ouro para estadiamento linfonodal mediastinal desde muito tempo e tem uma sensibilidade de 90 a 95% (3,4,6,7). Apenas determinadas estações linfonodais são acessíveis (estações 2,4 e 7 anterior) enquanto acesso ao mediastino posterior e inferior é limitado e requer mediastinoscopia cervical estendida ou

videotoracoscopia. É, portanto, um procedimento invasivo que necessita de anestesia geral e internação. A abordagem endoscópica é uma alternativa minimamente invasiva e vem se desenvolvendo nos últimos anos.

Punção aspirativa transbrônquica (TBNA – “Trans-bronchial needle aspiration”)

A primeira descrição de acesso endoscópico aos linfonodos mediastinais através da carina utilizando um broncoscópio rígido foi feita por Schieppati (8). Em 1978, Wang demonstrou que era possível colher amostras de linfonodos paratraqueais por TBNA (9) (figura 1). Publicações seguintes destacaram o uso desta técnica no diagnóstico de lesões endobrônquicas e lesões periféricas, demonstrando a habilidade da TBNA em alcançar lesões extrabrônquicas.



Figura 1 - TBNA convencional de linfonodo na posição 7.

O rendimento da TBNA em alcançar linfonodos hilares no câncer de pulmão varia amplamente na literatura, desde 15% a 85%. Recentemente uma meta-análise sobre TBNA e estadiamento mediastinal de carcinoma não-pequenas células demonstrou que a TBNA é altamente específica para metástase mediastinal enquanto que a sensibilidade depende principalmente da população estudada. Em estudos que incluíram pacientes com prevalência de metástases mediastinais de 34%, a sensibilidade foi de apenas 39%, enquanto em uma população com prevalência de 81% de comprometimento mediastinal a sensibilidade foi de 78% (10).

Passados mais de 50 anos esta técnica ainda é subutilizada (11). As principais razões para isto são a falta de monitorar a agulha, dificuldades em realizar o procedimento e a crença de que, apesar da evidencia na literatura, esta técnica não é útil.

EBUS - Ultrassonografia Endobrônquica

A integração do ultrassom ao broncoscópio flexível possibilitou visualizar os linfonodos, lesões e vasos localizados além da mucosa traqueobrônquica.

Desenvolvido em 2002, o broncoscópio-EBUS (modelos Olympus BF-UC160F-OL8 ou BF-UC260F-OL) parece com o videobroncoscópio normal mas tem 6.9mm de diâmetro, canal de trabalho de 2mm e uma ótica de 30 graus. Um transdutor curvelinear de ultrassom está colocado na extremidade distal e pode ser usado diretamente em contato com a mucosa ou com um balão de água acoplado na ponta (figura 2). A imagem endoscópica é visualizada lado a lado com a imagem ultrassonográfica. O escaneamento ultrassonográfico utiliza uma frequência de 7,5-12 MHz com penetração de 20 a 50mm no tecido. Uma processadora processa a imagem ultrassonográfica.



Figura 2 - O broncoscópio com ultrassom linear. A ponta do eco-broncoscópio é equipada com o transdutor, a agulha passa pelo canal e a visão do bronquio tem ângulo de 30 graus, com a ótica situada logo abaixo da saída do canal de trabalho. O balão de água facilita a transmissão do sinal sem que haja interferência de ar entre a parede brônquica e o transdutor.

O ultrassom endobrônquico permite visualizar as estruturas da via aérea e as estruturas vizinhas. É de grande valor no estadiamento de câncer avançado no que se refere a disseminação intramural e linfonodal. EBUS pode identificar comprometimento de linfonodos N1, N2 e N3 sem necessidade de intervenção cirúrgica e pode com isso reduzir os gastos com procedimentos cirúrgicos.

O Procedimento:

A punção do linfonodo ou lesão é feita com contato do transdutor com a parede da traquéia ou brônquio. Quando a lesão é claramente identificada, uma agulha de calibre 21 gauge (NA-201SX-4022; Olympus Corporation, Tokyo, Japan) é introduzida pelo canal e atravessa a parede, puncionando os linfonodos sob visão em tempo real. Ao mesmo tempo o modo Doppler colorido pode ser usado para identificar os vasos (figura 3). Sucção é aplicada com ajuda de uma seringa acoplada e a agulha é movimentada pra frente e para trás em movimento de vai-vém. O estilete é deixado dentro da agulha na primeira introdução da agulha para diminuir a contaminação com células do brônquio e retira-

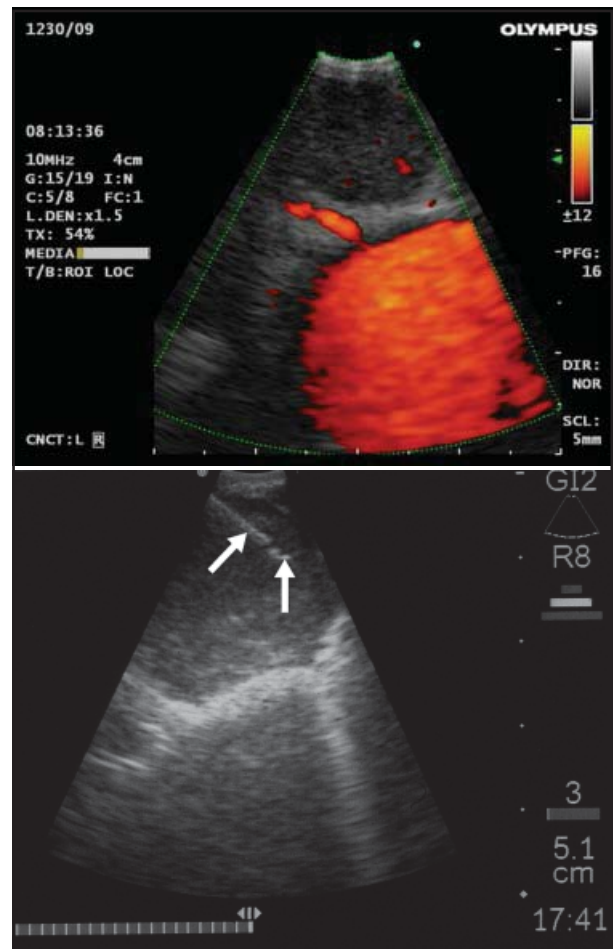


Figura 3 - Imagem por EBUS de um linfonodo aumentado na posição 4 esquerda. Em laranja o vaso é visto com o modo Doppler. Abaixo, punção de linfonodo na posição 4 direita, com setas apontando para a agulha.

do depois que a agulha está dentro do alvo. A agulha é movimentada em vai-vém por cerca de 10 a 15 vezes dentro do alvo. Nós, os presentes autores, aplicamos sucção somente nos últimos 2 ou 3 movimentos. Antes de remover a agulha de dentro do linfonodo a sucção deve ser retirada para minimizar as perdas dentro da seringa. A amostra é então colocada em lâminas empurrada com ar da seringa. A agulha é lavada com solução heparinizada para evitar coágulos dentro dela e o mesmo procedimento é repetido 2 a 3 vezes em cada estação linfonodal (12, 13).

As estações linfonodais que podem ser alcançadas pelo EBUS são a mediastinal alta (estação 1), a paratraqueal superior (2 direita e esquerda), paratraqueal inferior (4 direita e esquerda), subcarinal (7), hilar (10) e a interlobar (11) e lobar (12). A punção deve ser iniciada pela estação mais alta, caso contrário a agulha deverá ser trocada a cada punção (14).

Linfonodos de tamanho a partir de 5mm podem ser puncionados com sucesso e excelente rendimento diagnóstico. O número de estações linfonodais a ser examinado depende do objetivo do exame.

Todo o esforço deve ser feito para puncionar os linfonodos das estações linfonodais alcançáveis pelo EBUS mesmo que o aspecto ultrassonográfico seja normal. Em nossa instituição nós puncionamos rotineiramente linfonodos de 5mm ou acima, em seu menor diâmetro. A curva de aprendizado para EBUS-TBNA tem sido avaliada, e estima-se que são necessários 10 procedimentos para conseguir boa sensibilidade e acurácia diagnóstica (15).

Resultados:

Uma recente meta-análise demonstrou que a EBUS-TBNA tem uma alta sensibilidade de 93% e especificidade de 100% (16,17). Diversas publicações tem mostrado que mesmo pacientes com linfonodos menores que 1cm e portanto classificados como N0 pela TC, alguns até com PET-CT negativos, são N2 ou N3 detectados pela EBUS-TBNA (18,19).

A incidência de complicações relatada na literatura é pequena. EBUS é associado com as complicações habituais da broncoscopia com punção aspirativa, sendo portanto considerado um procedimento seguro. Algumas complicações mencionadas são agitação, tosse e sangramento no local da punção. Há relatos isolados de infecção com febre, mediastinite e abscesso após a punção (18, 20).

EUS – Ultrassom endoscópico (esofageano)

Endoscopistas digestivos tem utilizado o EUS já desde muito tempo para investigar neoplasias do esôfago e do pâncreas. EUS para avaliação do mediastino foi realizada pela primeira vez no começo dos anos 90 e se tornou um método popular para diagnosticar uma variedade de massas intraabdominais e intratorácicas, incluindo as mediastinais. EUS é útil para biopsiar le-

sões mediastinais mesmo em pacientes cujo diagnóstico não pode ser obtido por outras técnicas (21,22) e é mais custo-efetiva como abordagem inicial no estadiamento do carcinoma não-pequenas células de pulmão do que o estadiamento clássico.

Todavia, o EUS tem acesso limitado apenas às estações 2(esquerda), 4(esquerda), 7, 8 e 9 por via transesofágica. A estação 5 não é, em geral, acessível ao EUS e para alcançá-la pode ser necessário transfixar o vaso (23). Os linfonodos hilares e pré-carinais não podem ser acessados.

O Procedimento:

O endoscópio linear (Olympus GF-UC160P-OL5/ GF-UCT160-OL5 ou Pentax EG-3830UT) tem a mesma estrutura básica do EBUS e usa um transdutor de 5 a 10MHz. A penetração chega até uma profundidade de 8cm. As agulhas utilizadas são de 19 e 21 gauge, também equipadas com um estilete dentro delas. Em geral o procedimento é feito com paciente ambulatorial e leva cerca de 30 minutos. Como no EBUS, a punção é feita em tempo real guiada pelo ultrassom (figura 4).

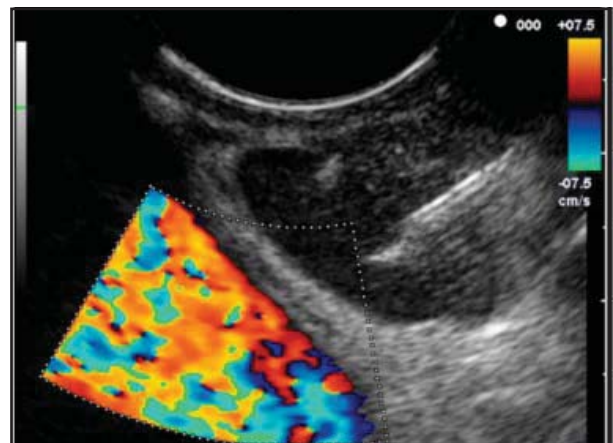


Figura 4 - EUS com punção de linfonodo na posição 4 esquerda, o vaso é bem identificado pelo modo Doppler.

Resultados:

EUS é especialmente útil para alcançar estações linfonodais do mediastino posterior. A suprarrenal esquerda pode ser identificada e alcançada em 97% dos casos (24). A suprarrenal tem a chamada "forma de gaivota" à ultrassonografia e é particularmente bem visualizada em casos de comprometimento metastático (figura 5). Além disso, o lobo esquerdo do fígado também pode ser acessado. Há poucas complicações e a menos que sejam puncionados cistos, não é necessário administrar antibióticos de rotina. O EUS mostrou-se mais acurado do que o PET e a TC para linfonodos do mediastino posterior.

Diversas publicações e meta-análises sobre EUS demonstram alta sensibilidade e especificidade (25). O EUS foi capaz de detectar linfonodos comprometidos mesmo em pacientes com TC normal para o mediastino em 25% dos casos.

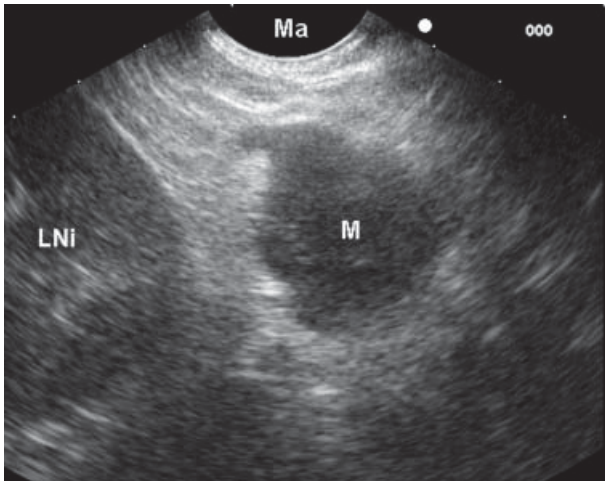


Figura 5 - Suprarrenal aumentada vista pelo EUS (M=adrenal esquerda, LNI=rím esquerdo).

É importante lembrar que tanto para o EBUS quanto para o EUS o seu valor preditivo negativo é limitado, e amostras que não contém células tumorais vão exigir acompanhamento rigoroso ou um outro método mais invasivo como a mediastinoscopia ou videotoracoscopia.

Combinando EBUS e EUS

Para obter amostras de tecido linfonodal, depois da TBNA, os presentes autores preferem métodos minimamente invasivos como EBUS-TBNA e EUS do que procedimentos mais invasivos como mediastinoscopia e videotoracoscopia.

EBUS-TBNA e EUS são complementares em seu alcance no mediastino. As duas técnicas combinadas podem alcançar a maioria das estações linfonodais (exceto as estações 5 e 6), bem como a glandula suprarrenal esquerda. Em seis séries recentes, a acurácia dos dois métodos combinados foi de 95% para neoplasia maligna no mediastino (26). Usando o mesmo aparelho de EBUS para ambas punções por via traqueal e por via esofágica a sensibilidade para neoplasia maligna chegou a 96%, com especificidade de 100% e valor preditivo negativo de 96% (27).

Reestadiamento após quimioterapia

Pacientes N2 (estádio IIIA), que na ocasião do diagnóstico são considerados inoperáveis podem se tornar ressecáveis após quimioterapia e radioterapia, mudando de estadiamento após tratamento. Comprovar que houve uma redução do seu estágio "N" é essencial para uma cirurgia potencialmente curativa. Os exames de imagem são úteis mas apresentam um índice inaceitável de resultados falso-positivos e falso-negativos nessa situação e colher amostras destes linfonodos é necessário.

Pode-se realizar ambos EBUS e EUS, dependendo da localização dos linfonodos que inicialmente estavam comprometidos. Em geral o linfonodo N2 que estava

comprometido anteriormente deve ser repunçado ou rebiopsiado usando a mesma técnica. A remediastinoscopia é tecnicamente mais difícil devido a fibrose especialmente após radioterapia, e prefere-se reservá-la para os casos em que não foi possível confirmar a presença de malignidade pela punção com EBUS ou EUS.

A remediastinoscopia está associada a menor sensibilidade e acurácia se comparada à mediastinoscopia inicial (28). Todas as outras técnicas também tem um rendimento menor no reestadiamento devido aos efeitos da quimioterapia e irradiação sobre os tecidos como fibrose, redução do tumor, necrose e degeneração cística.

Num estudo de 124 pacientes com carcinoma não pequenas células de pulmão que foram submetidos a quimioterapia de indução, reestadiamento com EBUS encontrou metastases linfonodais persistentes em 89 pacientes (72%). Entretanto 28 de 35 pacientes com EBUS negativo tinham doença residual N2 na cirurgia. Portanto o valor preditivo negativo do EBUS no reestadiamento foi de apenas 20% (29). Por outro lado, em um estudo recentemente publicado, 61 pacientes foram submetidos a reestadiamento com EBUS. Doença metastática linfonodal foi detectada por EBUS em 30% dos casos. Em 43 casos com punção negativa ou inconclusiva, foram encontradas metastases em 9 pacientes, sendo que em sete destes as metástases eram em estações linfonodais alcançáveis pelo EBUS e em dois em localização não alcançável pelo método. Ainda, todas as metástases identificadas à cirurgia eram pequenas. A sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo (VPN) foi de 67%, 86%, 80%, 91% e 78% respectivamente neste estudo (30). Comparado ao estudo do grupo de Heidelberg o VPN foi significativamente melhor, mas é preciso haver conformidade de técnicas em pacientes com punção negativa após reestadiamento.

O valor do EUS no reestadiamento também foi avaliado em diversos estudos. O número de pacientes incluídos foi pequeno quando comparado a séries de pacientes submetidos a EBUS, mas todos mostraram um VPN de mais de 90% (31,32).

Como mencionado acima, a melhor técnica para reestadiamento é ainda tema para debate pois a comparação de diferentes técnicas é problemática. Técnicas endoscópicas são seguras, minimamente invasivas e produzem resultados confiáveis em comparação com a remediastinoscopia. Entretanto, se o resultado da punção é negativo, o reestadiamento cirúrgico é necessário.

EBUS radial (mini-probe)

O probe de ultrassom radial já é comercializado desde 1999. Este probe foi desenvolvido com um balão em sua extremidade que permite contato circular produzindo imagem ultrassonográfica de 360 graus das estruturas paratraqueais e parabrônquicas. Poucos

anos depois um probe mais fino foi desenvolvido com uma bainha que serve como guia para localizar lesões pulmonares periféricas pequenas menores que 3cm. A bainha é utilizada para introduzir escova ou pinça para se obter material do nódulo (figura 6). Atualmente o probe mais largo é utilizado para diferenciar alterações da parede da via aérea, se há compressão ou invasão pelo tumor (figura 7). O probe mais fino com a bainha é usado em biópsias de nódulos periféricos.

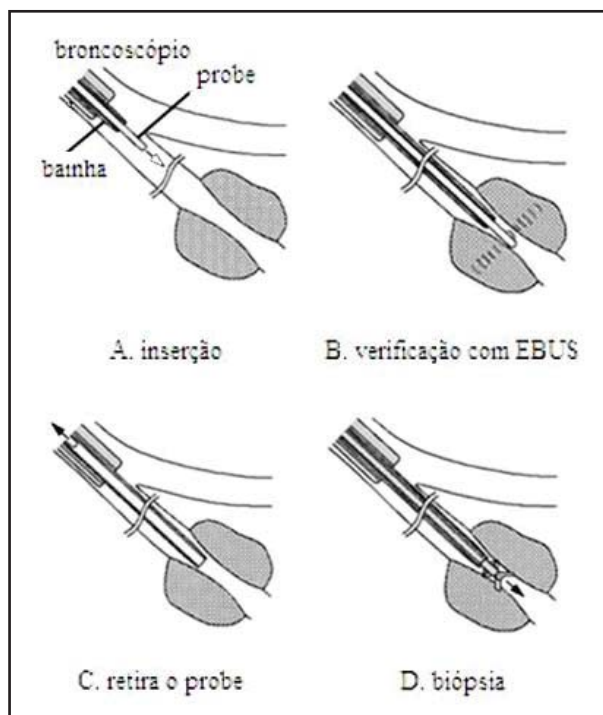


Figura 6 - Biópsia de nódulo periférico com EBUS radial.

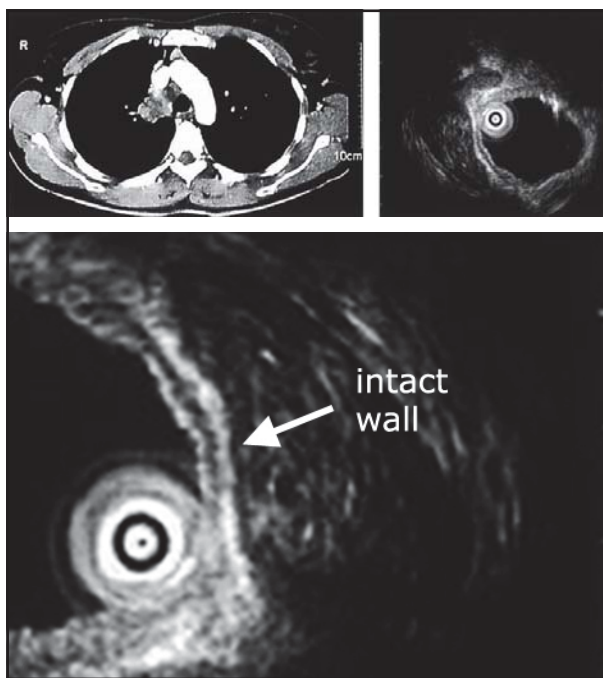


Figura 7 - EBUS radial e a visualização da parede traqueal mostrando que não há invasão da parede pelo tumor.⁴¹

AUTOFLUORESCÊNCIA E NARROW BAND IMAGING (NBI)

A autofluorescência é conhecida há algumas décadas e se baseia nas diferenças do reflexo da luz sobre a mucosa. Evidencia áreas de displasia moderada e severa, carcinoma in situ, e neoplasia microinvasiva, muitas vezes não evidentes à luz branca, ajudando não só a identificar lesões precoces, como também mostrar as margens da lesão tornando a avaliação "T" mais precisa (figura 8). Algumas desvantagens deste recurso são que a autofluorescência pode avaliar somente lesões centrais, porque é necessário que estejam dentro do alcance visual do broncoscópio. Com a crescente incidência do adenocarcinoma periférico, além da incerteza da evolução natural das displasias, discute-se se a autofluorescência se tornará um método útil para rastreamento de lesões precoces ou não. Considerando que somente 0 a 9% das displasias moderadas e 0 a 32% das displasias severas irão progredir para carcinoma in situ ou invasivo e 60 a 65% das displasias irão regredir e resolver espontaneamente, os achados da autofluorescência devem ser interpretados com cautela e principalmente devem ser avaliados com biópsia e em conjunto com outros recursos. Quando disponível, as recomendações para autofluorescência para detecção de lesões precoces ou rastreamento, de acordo com o "American College of Chest Physicians", são (1) a presença de citologia de escarro positiva com radiografia de tórax normal, (2) casos considerados para tratamento endoscópico curativo para carcinoma in situ e (3) pacientes com displasia severa ou carcinoma in situ que farão seguimento broncoscópico periódico (33).

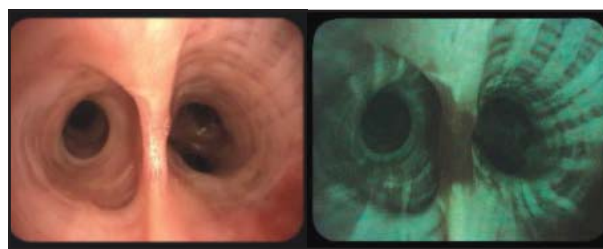


Figura 8 - Uma alteração sutil na mucosa desta bifurcação bronquial vista sob autofluorescência revela a presença de uma lesão precoce.

Atualmente, a autofluorescência é possível simplesmente com a mudança de filtros de luz ao apertar de um botão, alternando da luz branca para autofluorescência utilizando uma fonte de luz apropriada para isso, como ocorre com os sistemas LIFE (Storz), Lucera (Olympus) e SAFE (Pentax).

NBI consiste em utilizar filtros para selecionar luz em comprimentos de onda mais absorvidos pela hemoglobina, realçando os vasos da mucosa, permitindo ter uma visão mais minuciosa da vascularização. Como a angiogênese é maior nas displasias e carcinomas, a NBI vai tornar estas lesões mais evidentes (figura 9). Tanto a autofluorescência como a NBI ainda não tem seu papel bem estabelecido na prática clínica (33).

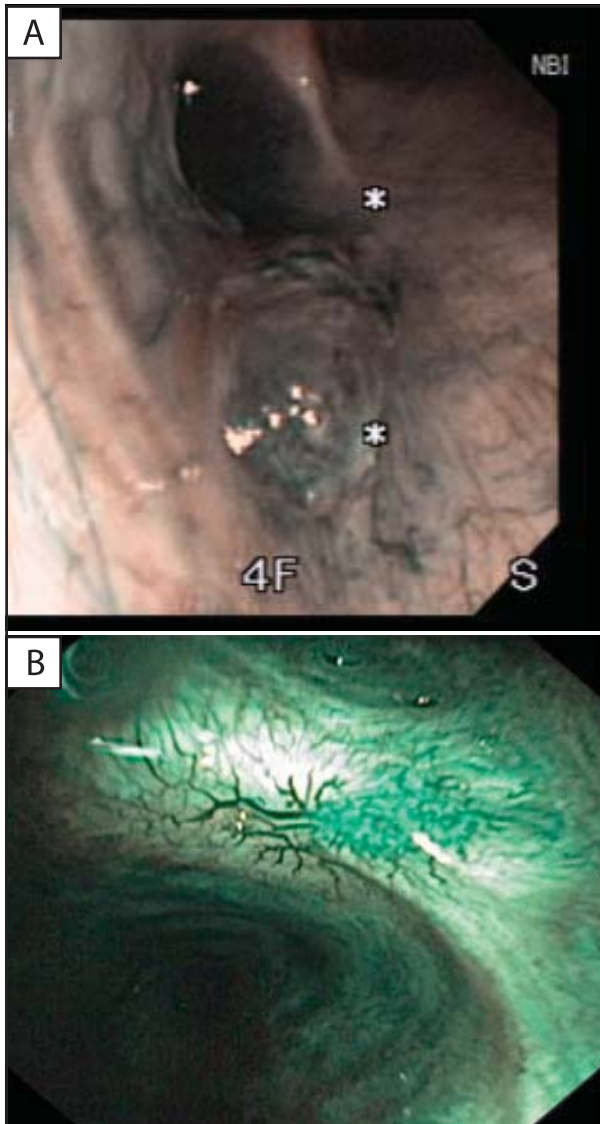


Figura 9 - (a) Aspecto de lesão tumoral sob NBI, com intensa neovascularização. (b) Área comprometida mais sutil, bem realçada com NBI.

TOMOGRAFIA DE COERÊNCIA ÓTICA(TCO)

A tomografia de coerência ótica é um novo método de imagem cujo princípio é análogo ao do ultrassom, mas ao invés de ondas sonoras, utiliza luz. Baseia-se na captura da luz infravermelha próxima (*near infrared*) dispersada pelos tecidos depois de iluminados, reconstruindo a imagem com este sinal. Permite observar as camadas da parede traqueobrônquica com maior resolução do que o ultrassom embora a profundidade de seu alcance seja muito menor.

Tomografia por coerência ótica de alta-resolução pode ser realizada através de cateteres finos de fibra ótica e não necessita de estar em contato com o tecido para se obter a imagem. Tem a vantagem de não haver interferência do ar na captação do sinal como no ultrassom, sendo conveniente para uso na via aérea.

A semelhança com a histopatologia é muito grande como pode ser observado na figura 10 (34).

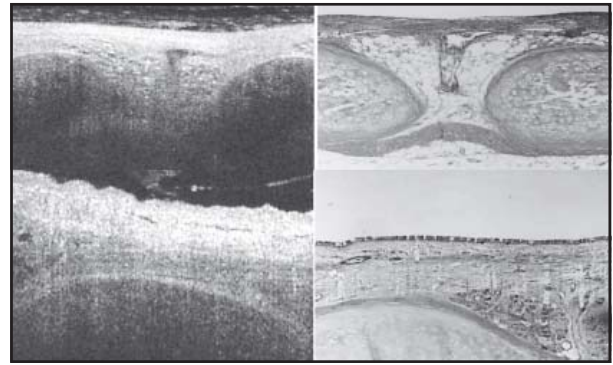


Figura 10 - À esquerda a visão da TCO e à direita a histopatologia do mesmo local (em traquéia de animais de laboratório), demonstrando a correspondência e boa resolução da TCO (34).

A tomografia de coerência ótica já é realizada em alguns centros e idealiza-se que, no futuro, em um mesmo procedimento broncoscópico poderemos realizar a broncoscopia com luz convencional, realçar as áreas suspeitas com NBI e autofluorescência (AF), observá-las com TCO e realizar EBUS radial permitindo saber até onde a lesão invade a parede. Realiza-se a biópsia e depois, com EBUS linear, punciona-se todos os linfonodos suspeitos, obtendo um exame completo da lesão pulmonar num só procedimento.

Num estudo conduzido por Lam e colaboradores (34,35), pacientes com alto risco para câncer de pulmão foram submetidos a autofluorescência e a seguir a TCO das áreas suspeitas identificadas pela AF e então realizada biópsia do local. Foi possível diferenciar carcinoma invasivo de carcinoma in situ, e displasia moderada de metaplasia pela TCO. Por isso a TCO tem sido chamada de "biópsia ótica". Sua capacidade de analisar a espessura da parede bronquica traz informações úteis para outras patologias não neoplásicas, e sua aplicação deverá se estender futuramente à doença pulmonar obstrutiva crônica e o remodelamento da mucosa, bem como às alterações intersticiais nas pneumopatias inflamatórias.

MICROSCOPIA FLUORESCENTE CONFOCAL

A microscopia fluorescente confocal é uma nova técnica que pode ser usada durante a broncoscopia para analisar em grande aumento a natureza da estrutura da mucosa bronquica e do parênquima pulmonar. A objetiva do microscópio é substituída por um mini-probe flexível que pode ser introduzido pelo canal de um broncoscópio. A mucosa pode ser visualizada "in vivo", e por seu fino calibre, pode chegar até a periferia do parênquima e observar a arquitetura alveolar (figura 11).

Não se trata de captura de luz refletida como na TOC e sim na obtenção de imagem através da captação da fluorescência celular sob excitação com laser. O probe produz imagens de 0 a 50 µm de profundidade com resolução lateral de 5 µm e um campo de visão de até 600 µm de diâmetro (36,37).

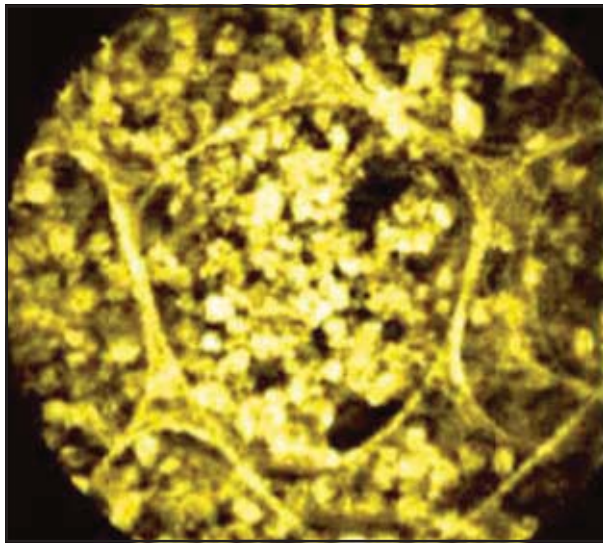


Figura 11 - Imagem de microscopia confocal de septos alveolares e macrófagos alveolares "in vivo". (37)

Da mesma forma que a TCO, esta técnica vem se desenvolvendo cada vez mais e provavelmente ampliarão a capacidade diagnóstica não somente em lesões neoplásicas mas também poderá fornecer informações da estrutura alveolar em doenças do parênquima tais como sarcoidose, pneumopatias intersticiais, enfisema, entre outras.

NAVEGAÇÃO ELETROMAGNÉTICA

A Navegação Eletromagnética tem trazido um melhor rendimento no diagnóstico broncoscópico de nódulos periféricos. Muitas lesões nodulares pequenas podem tratar-se de metástases. Pacientes que já tiveram neoplasia prévia e apresentam novo achado de nódulo pulmonar terão um tratamento completamente diferente na dependência do diagnóstico do nódulo. Pacientes com suspeita de câncer de pulmão podem apresentar um nódulo contralateral ou em outro lobo ipsilateral, cuja natureza se desconhece. Não raro, um nódulo pulmonar pode ser o primeiro achado de doença neoplásica avançada de outro sítio de origem. Em todas estas situações o diagnóstico do nódulo pulmonar vai mudar o estadiamento e prognóstico da doença.

O rendimento da biópsia transbronquica de nódulos malignos na literatura é muito variável, indo desde modestos 36% até 88% sem levar em conta o tamanho da lesão, alguns incluindo a presença de alterações proximais visíveis. Em média, de acordo com a revisão feita pelas diretrizes do "American College of Chest Physicians" (ACCP), o rendimento para lesões menores que 2cm de diâmetro é de 34% (38).

Muitos são os fatores que influenciam este rendimento e os principais são o tamanho, a localização, a relação com o brônquio (figura 12), e a habilidade do examinador (39). Embora, quando positiva, seu valor preditivo seja muito alto, é verdade que o dado negati-

vo de uma biópsia transbrônquica ou punção transparietal do nódulo não evitará uma biópsia a céu aberto.

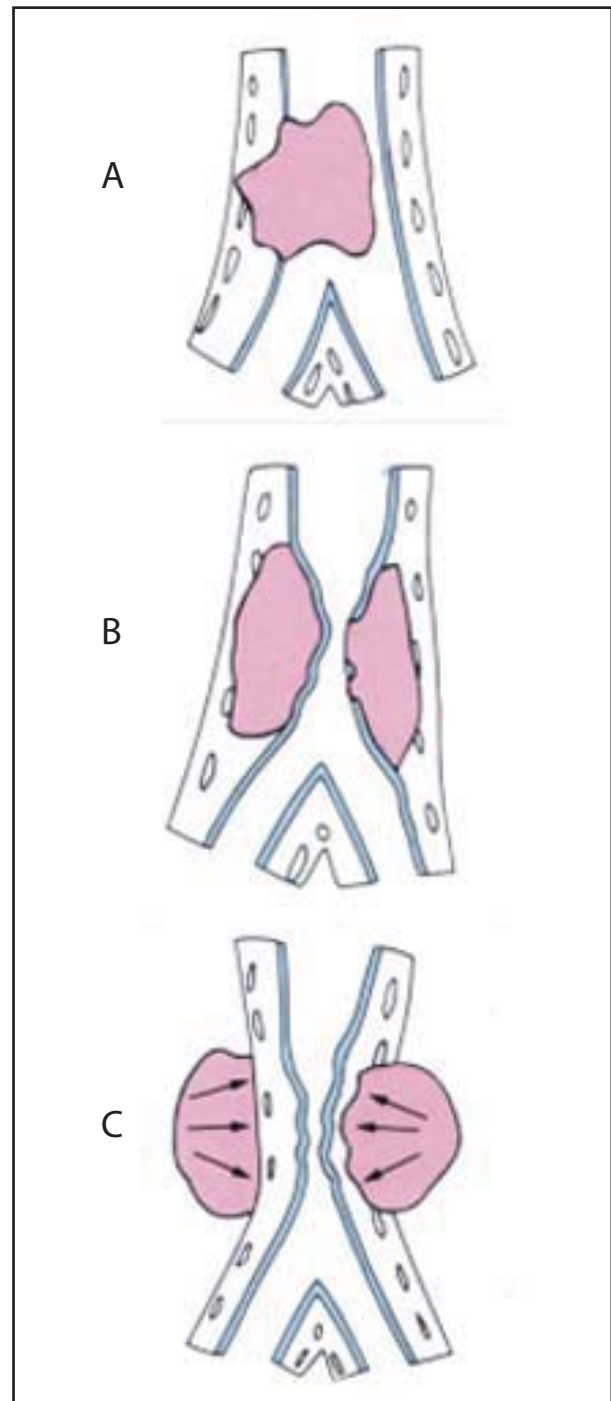


Figura 12 - A lesão intrabrônquica (a) terá melhor rendimento do que a intramural (b) ou extrabrônquica (c). A relação brônquio-lesão influencia o resultado da biópsia transbrônquica.

Após registrar a tomografia em um software, o programa guia o broncoscopista por uma broncoscopia virtual e direciona um cateter angulável com extremidade eletromagnética até a lesão (figura 13). Sensores no corpo do paciente e na placa sob o tórax, fazem a correlação tridimensional entre a tomografia e a posição do cateter, além de corrigir a posição quando o paciente se move ou

respira. A posição da extremidade do cateter é localizada pelos sensores e indicam a proximidade da lesão. Na essência, utiliza o mesmo princípio do GPS (global positioning system). Outro método sem navegação eletromagnética que utiliza apenas a navegação por broncoscopia virtual foi desenvolvido utilizando broncoscópio ultrafino e também apresenta resultado global superior ao da broncoscopia guiada por radioscopia (39).

A navegação eletromagnética começa onde termina a visualização do broncoscópico, expandindo seu alcance, tornando possível diagnosticar, estadiar e preparar para tratamento lesões pequenas periféricas, marcando a lesão para futura ressecção ou radioterapia. É útil especialmente em pacientes não candidatos à cirurgia e tem menos de 3% de risco de pneumotórax (40).

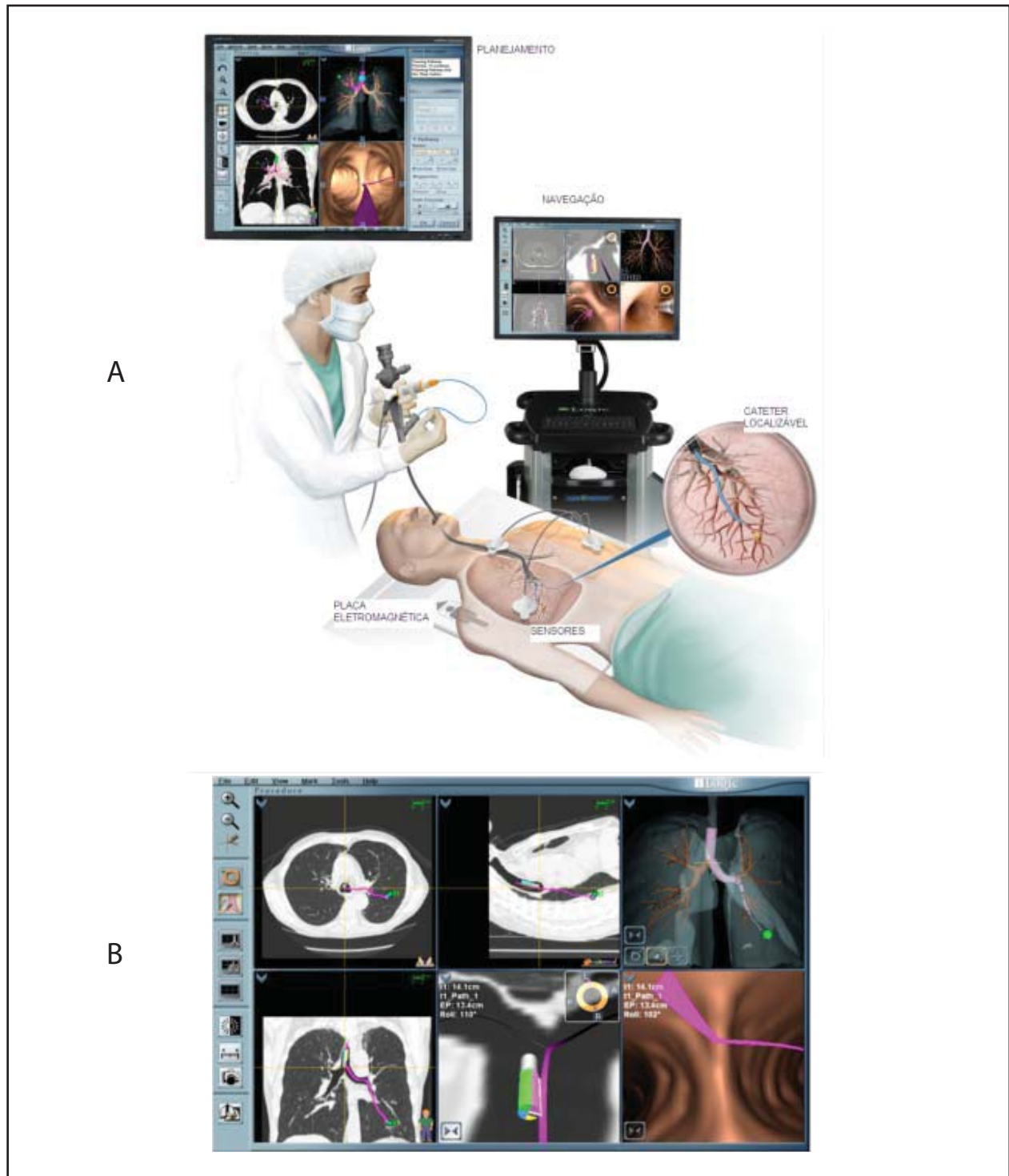


Figura 13 - As diversas fases do procedimento. Planejamento a partir da tomografia (a), durante a broncoscopia guiada pela navegação, com informações na tela (b) que orientam a direção a seguir até encontrar o alvo. (imagens cedidas por iLogic System super-Dimension, Ltd.)

A biópsia não é realizada sob visão direta em tempo real, pois o cateter é retirado e substituído pela pinça de biópsia, introduzida pela mesma bainha onde estava o cateter. Pode-se associar neste momento o EBUS radial para confirmar a proximidade da lesão, introduzindo o probe pela bainha antes de realizar a biópsia. Após a confirmação, o probe é retirado e substituído pela pinça de biópsia (figura 6). É desejável que o paciente esteja bem sedado para que não se movimente a ponto de atrapalhar a localização do cateter. Como o tempo do procedimento se torna muito prolongado, em nossa opinião, não se justifica utilizá-lo para lesões maiores, de localização facilmente alcançável com auxílio da radioscopia, que é um procedimento rápido, simples e de baixo custo, feito sob sedação leve.

Diversas publicações tem demonstrado melhor rendimento no diagnóstico broncoscópico do nódulo pulmonar periférico ao utilizar recursos de localização. A sensibilidade da broncoscopia por navegação eletromagnética (BNEM) é de 67 a 74%, independente do tamanho da lesão. Um estudo analisou o rendimento da BNEM isolada, do EBUS radial isolado e da combinação dos dois recursos e verificou uma sensibilidade de 88% quando utilizados os dois métodos combinados (39).

Seu alto custo e a necessidade de treinamento específico com o sistema, tem retardado a introdução deste método no dia-a-dia da prática clínica. Uma das úteis aplicações deste método é a colocação de marcadores para radioterapia de lesões nodulares em pacientes não operáveis, ou com lesões metastáticas ou para injeção de corantes para localização de pequenas lesões facilitando a ressecção cirúrgica.

CONCLUSÃO

A broncoscopia é parte fundamental no diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão. Com os recentes avanços tecnológicos adicionados a ela, seu

alcance foi ampliado e vem cada dia mais acrescentando possibilidades para um diagnóstico mais preciso e um estadiamento mais eficiente. Os novos recursos de ultrassonografia para punção aspirativa transbrônquica, biópsia transbrônquica guiada por ultrassom, punção aspirativa transesofageana possibilitam colher amostras do mediastino e do parênquima pulmonar. Eles são minimamente invasivos e reduzem o número de procedimentos invasivos para diagnóstico e estadiamento.

Atualmente a principal limitação para a punção aspirativa transbrônquica é a subutilização desta técnica. Quanto ao EBUS e o EUS, por serem realizados predominantemente em centros de excelência estão restritos a pacientes selecionados. O treinamento do broncoscopista é uma das dificuldades e a realização de um determinado número de procedimentos por ano é necessário para que se mantenha a habilidade. A cobertura pelo plano de saúde e a implementação do método nos hospitais como parte das diretrizes na avaliação de neoplasias ainda é um problema. Cada vez mais hospitais em todo o mundo tem utilizado ambas as técnicas, melhorando o rendimento diagnóstico em cancer. A combinação EBUS e EUS deve ser considerada como a "abordagem inicial de escolha para o mediastino", chamada de "estadiamento endo-eco completo".

Estas técnicas são também úteis para análise de mutação multi-gene, incluindo EGFR, K-ras, e p53, que possibilitam uma melhor escolha do tratamento.

Sem nenhuma dúvida, a implementação destas técnicas irão alterar drasticamente o algoritmo do diagnóstico e estadiamento do câncer de pulmão em futuro próximo. Graças a esta abordagem minimamente invasiva, segura, precisa e de bom alcance diagnóstico, o estadiamento endoscópico completo do cancer de pulmão pode ser o futuro.

REFERÊNCIAS:

1. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007(2):706-714.
2. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The New Lung Cancer Staging System. *Chest* 2009 Jul 136(1):260-71.
3. Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, et al. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132:178S-201S.
4. 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;132:202S-205S.
5. Baum RP, Swietaszczyk C, Prasad V. FDG-PET/CT in lung cancer: an update. *Front Radiat Ther Oncol* 2010;42:15-45.
6. Erasmus JJ, Sabloff BS. CT, positron emission tomography, and MRI in staging lung cancer. *Clin Chest Med* 2008;29:39-57, v.
7. Medford AR, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:334-42.
8. Schieppati E. [Not Available]. *Clin Torax* 1949;1:303-6
9. Wang KP, Terry P, Marsh B. Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:17-21.
10. Holty JE, Kuschner WG, Gould MK. Accuracy of transbronchial needle aspiration for mediastinal staging of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Thorax* 2005;60:949-55.
11. Haponik EF, Russell GB, Beamis JF, Jr., et al. Bronchoscopy training: current fellows' experiences and some concerns for the future. *Chest* 2000;118:625-30.
12. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* 2004;126:122-8.
13. Herth FJ. Endobronchial ultrasound-guided biopsy of coin lesions. *Future Oncol* 2007;3:273-5

14. Ernst A, Feller-Kopman D, Herth FJ. Endobronchial ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer and other thoracic tumors. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:201-5.
15. Groth SS, Whitson BA, D'Cunha J, Maddaus MA, Alsharif M, Andrade RS. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes: a single institution's early learning curve. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1104-9; discussion 9-10.
16. Gu P, Zhao YZ, Jiang LY, Zhang W, Xin Y, Han BH. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:1389-96.
17. Cameron SE, Andrade RS, Pambuccian SE. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology* 2010;21:6-26.
18. Herth FJ, Eberhardt R, Krasnik M, Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest* 2008;133:887-91.
19. Herth FJ, Ernst A, Eberhardt R, Vilman P, Dienemann H, Krasnik M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J* 2006;28:910-4.
20. Haas AR. Infectious complications from full extension endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Eur Respir J*. 2009;33:935-938.
21. Vilman P, Herth F, Krasnik M. State of the art lecture: mediastinal EUS. *Endoscopy* 2006;38 Suppl 1:S84-7.
22. Annema JT, Rabe KF. State of the art lecture: EUS and EBUS in pulmonary medicine. *Endoscopy* 2006;38 Suppl 1:S118-22.
23. von Bartheld MB, Rabe KF, Annema JT. Transaortic EUS-guided FNA in the diagnosis of lung tumors and lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2009;69:345-9.
24. Eloubeidi MA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the staging and diagnosis of patients with lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:206-11.
25. Micames CG, McCrory DC, Pavey DA, Jowell PS, Gress FG. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2007;131:539-48.
26. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined Endoesophageal-Endobronchial Ultrasound-Guided, Fine-Needle Aspiration of Mediastinal Lymph Nodes through a Single Bronchoscope in 150 Patients with Suspected Lung Cancer. *Chest* 2010.
27. Hwangbo B, Lee GK, Lee HS, et al. Transbronchial and Transesophageal Fine Needle Aspiration Using an Ultrasound Bronchoscope in Mediastinal Staging of Potentially Operable Lung Cancer. *Chest* 2010.
28. De Leyn P, Stroobants S, De Wever W, et al. Prospective comparative study of integrated positron emission tomography-computed tomography scan compared with remediastinoscopy in the assessment of residual mediastinal lymph node disease after induction chemotherapy for mediastinoscopy-proven stage IIIA-N2 Non-small-cell lung cancer: a Leuven Lung Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3333-9.
29. Herth FJ, Annema JT, Eberhardt R, et al. Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3346-50.
30. Szlubowski A, Herth FJ, Soja J, et al. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in non-small-cell lung cancer restaging verified by the transcervical bilateral extended mediastinal lymphadenectomy--a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:1180-4.
31. Annema JT, Veselic M, Versteegh MI, Willems LN, Rabe KF. Mediastinal restaging: EUS-FNA offers a new perspective. *Lung Cancer* 2003;42:311-8.
32. Stigt JA, Oostdijk AH, Timmer PR, Shahin GM, Boers JE, Groen HJ. Comparison of EUS-guided fine needle aspiration and integrated PET-CT in restaging after treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2009;66:198-204.
33. Haas AR, Vachani A, Sterman DH. Advances in Diagnostic Bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 182. pp 589-597, 2010.
34. Coxson HO, Quiney B, Sin DD, Xing L, McWilliams AM, Mayo JR, Lam S. Airway wall thickness assessed using computed tomography and optical coherence tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1201-1206.
35. Lam S, Standish B, Baldwin C, McWilliams A, leRiche J, Gazdar A, Vitkin AI, Yang V, Ikeda N, MacAulay C. In vivo optical coherence tomography imaging of preinvasive bronchial lesions. *Clin Cancer Res* 2008;14:2006-2011.
36. Thiberville L, Moreno-Swiric S, Vercauteren T, Peltier E, Cave C, Bourg Heckly G. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:22-31.
37. Thiberville L, Salaun M, Lachkar S. et al. Human in vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur Respir J* 2009; 33(5):974-85.
38. Eberhardt R, Anantham D, Herth F, Feller-Kopman D, Ernst A. Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions. *Chest* 2007; 131:1800-1805.
39. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176: 36-41.
40. Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Diagnosis and Management of Lung Cancer: ACCP Guidelines. *CHEST* 2007; 132:202S-220S.
41. Herth FJ, Ernst A, Schulz M, Becker H. Endobronchial Ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumor. *Chest* 2003; 123: 458-462.