



REVISTA DE
PATOLOGÍA RESPIRATORIA

www.elsevier.es/pr



EDITORIAL

Broncoscopia en cáncer de pulmón. ¿Hacia dónde vamos?

Bronchoscopy in lung cancer: Where are we going?

Desde que Shigeto Ikeda diseñó el primer broncoscopio flexible (BF) o fibrobroncoscopio en el IX Congreso Internacional de Neumología en Copenhague en 1966, el cual utilizaba la fibra óptica como elemento de visión, y que ofrecía grandes ventajas en relación con el broncoscopio rígido (anestesia local, diámetro mucho menor, mejor tolerancia del paciente y aprendizaje más fácil), la evolución de la broncoscopia ha permitido aumentar el número de indicaciones con finalidad eminentemente diagnóstica.

Las técnicas broncológicas son una herramienta esencial para el diagnóstico y la estadificación de la neoplasia broncopulmonar. Desde el punto de vista del diagnóstico de carcinoma broncogénico (CB), la broncoscopia se ha considerado la técnica de elección. En este sentido, las guías publicadas por la *British Thoracic Society* (BTS) en el año 2001 recomiendan el empleo de la biopsia bronquial, el aspirado y el cepillado bronquial para el diagnóstico de lesiones visibles³, ya que la rentabilidad en este tipo de lesiones es bastante elevada, pues suele superar el 0,75 llegando en algunos casos hasta el 0,97.

El diagnóstico de CB, manifestado como lesión pulmonar focal (LPF) periférica en forma de nódulo o masa, en ocasiones plantea más controversia, ya que en algunas recomendaciones se aconseja como primera vía la punción aspirativa con aguja fina transtorácica, que ha demostrado una rentabilidad diagnóstica en torno al 80%, aunque con un riesgo elevado de neumotórax. Sin embargo, la mayoría de las guías, incluida la anteriormente mencionada de la BTS, aconsejan una primer acercamiento por vía endoscópica. La rentabilidad de la broncoscopia en el diagnóstico de estas LPF malignas y periféricas es muy variable, y según los artículos oscila entre el 20 y el 85%. Esta rentabilidad tan variable se ha atribuido a diferentes factores, entre los que destacan principalmente: la localización central o periférica de la lesión, el tamaño de la lesión, el hallazgo en la tomografía computarizada del signo del bronquio y el empleo de la fluoroscopia. En nuestra serie publicada recientemente⁴, la rentabilidad global de la biopsia transbronquial (BTB) fue de 0,76 sin diferencias por tamaño o localización, debi-

do fundamentalmente a la amplia experiencia de los médicos encargados de la prueba.

En este sentido, la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas en el estudio de LPF periféricas, como la navegación electromagnética, ha permitido que —después de superar los inconvenientes del tiempo necesario para una realización correcta de la prueba y el coste del instrumental— centros sin gran experiencia en la BTB puedan obtener rentabilidades muy elevadas en pacientes con CB manifestado como LPF periférica.

En los últimos años, la mayor aportación de la fibrobroncoscopia en el CB radica en que se ha convertido en una herramienta fundamental en la estadificación del CB. En este sentido, el mayor avance ha supuesto la aparición de la ultrasonografía endobronquial (USEB; EBUS en sus siglas en inglés) técnica descrita en 1992, que ha facilitado la obtención no invasiva de muestras anatomopatológicas de los ganglios mediastínicos y que se ha implantado de manera definitiva en muchos centros en los últimos años. Esta técnica supera de manera importante a la punción transtraqueal/transbronquial (PT) ciega, si bien esta técnica debe seguirse empleando en casos seleccionados, especialmente cuando hay afectación subcarinal y en ganglios de tamaño superior a 2 cm donde su sensibilidad es superior al 50%, con una especificidad cercana al 100%.

Sin embargo, la PT, al realizarse sin control visual directo del acceso al ganglio mediastínico, tiene una sensibilidad baja en los ganglios de menos de 2 cm de diámetro, parcialmente corregible sólo con la realización de examen citológico inmediato de la muestra obtenida e incremento del número de punciones cuando este resultado no sea significativo.

La USEB puede utilizar un transductor radial o lineal. La imagen obtenida con el sistema radial muestra en el mismo plano las estructuras anatómicas peritraqueales y peribronquiales en un radio de 360°, lo cual permite visualizar la estructura de la pared bronquial y de los ganglios mediastínicos. La realización de una USEB radial previa a la PT mejora la sensibilidad de la técnica, al permitir la visualización del ganglio al que se debe acceder.

La incorporación de la USEB con sistema lineal a las herramientas endoscópicas ha posibilitado la visualización del mediastino paratraqueal y parabronquial en sección lineal, y la PT bajo control visual en tiempo real, lo cual ha abierto nuevas posibilidades de exploración no quirúrgica del mediastino.

La sensibilidad de la USEB se ha mostrado superior al 85%, con una especificidad del 100%, lo que permite considerar esta técnica como de primera elección en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar, al combinar una máxima especificidad con una sensibilidad muy elevada, no alcanzables con la utilización de tomografía computarizada y tomografía de emisión de positrones, y similares a las obtenidas con mediastinoscopia. La ultrasonografía endoscópica por vía esofágica con punción transesofágica también se ha mostrado útil en la estadificación de la neoplasia broncopulmonar, pero en los últimos años hay varios artículos que han demostrado que la utilización de la USEB por un mismo broncoscopista inicialmente por vía endotraqueal y después por vía esofágica permite la estadificación completa de todas las estaciones ganglionares mediastínicas.

La segunda gran aportación de la fibrobroncoscopia en CB en los últimos años, y que implica una de las líneas futuras de la endoscopia respiratoria, radica en el papel que esta tiene en el estudio de marcadores moleculares en las muestras obtenidas. Como sabemos, sólo del 18 al 20% de los CB son finalmente quirúrgicos, mientras que la gran mayoría de los pacientes son remitidos a los servicios de oncología para tratamientos con quimioterapia o radioterapia. En los últimos años, los avances en biología molecular en CB han sido muy importantes, de manera que, cada vez más, los tratamientos oncológicos se realizan de manera individualizada.

En este sentido, en los últimos años han aparecido muchas publicaciones que reflejan la utilidad de las muestras obtenidas por broncoscopia para el estudio de muchos marcadores moleculares, como el *EGFR*, *KRAS*, *p53*, o los más recientes genes *ALK*. El estudio de todos estos marcadores permite conocer de manera más precisa la biología molecular de cada caso de CB y, si se confirma la expresión de algunos de ellos (especialmente en adenocarcinomas), realizar tratamientos dirigidos con nuevas moléculas inhibidores de la tirosina cinasa (antiEGFR) o con inhibidores frente al ALK.

Por todos estos motivos, todos los que nos dedicamos a la endoscopia respiratoria deberíamos tener en cuenta que el procesamiento de muestras no solo es indispensable para una correcta filiación histológica del CB (de gran importancia con la última clasificación anatómica del CB), sino también para un mejor conocimiento de la biología molecular del tumor, y por este motivo, aparte de procesar adecuadamente las muestras de biopsia bronquial o transbronquial, debemos intentar optimizar la toma de material con otras técnicas.

Siguiendo esta línea, por un lado nos parece indispensable intentar obtener una muestra de «bloque celular» en la mayoría de exploraciones con USEB, ya que se trata de una pequeña biopsia de la que el patólogo puede obtener mucha información de casos con afectación ganglionar y, por tanto, en principio irreseables. Por otro, deberíamos tener en cuenta las nuevas técnicas de obtención de muestras de biopsia pulmonar, como las criosondas —que han demostrado su eficacia en otras enfermedades, como en la enfermedad pulmonar intersticial difusa—, e intentar emplearlas en casos de CB para aumentar las dimensiones de la muestra

que remitimos a estudio histológico y poder realizar la mayor cantidad de estudios posibles en ese material.

Nos gustaría concluir este editorial reflejando que el papel de la broncoscopia en CB sigue siendo *imprescindible*. Como endoscopistas respiratorios, no debemos olvidarnos de las técnicas tradicionales en CB (biopsia bronquial, biopsia transbronquial, punción transbronquial ciega), ya que estas permiten el diagnóstico histológico en la mayoría de casos, pero debemos tener en cuenta que el futuro de nuestra especialidad en relación con el CB radica en su papel imprescindible y ampliamente demostrado en la estadificación del CB mediante la USEB (técnica que debería estar disponible en cualquier unidad de endoscopia respiratoria), y en la importancia que tienen las muestras que obtenemos no solo en el estudio histológico convencional, sino también en el estudio de la biología molecular de cada caso, pues de ello depende en gran medida el tratamiento oncológico y el pronóstico de la enfermedad.

R. García Luján^{a,c,*} y E. de Miguel Poch^{a,c}

^aServicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España,

^bServicio de Neumología, Hospital Universitario Quirón, Madrid, España

^cCibeRes-Ciber de Enfermedades Respiratorias.
rglujan@hotmail.com

Bibliografía

- Ikeda S, Yanai N, Ishikawa S. Flexible bronchofiberscope. *Keipo J Med*. 1968;17:1-18.
- Ikeda S. Atlas of flexible bronchofiberscopy. Baltimore and London: University Park Press; 1974.
- British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnosis flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56(Suppl 1):i1-21.
- García Quero C, García Luján R, González Torralba F, De Miguel Poch E, Alfaro Abreu J, Villena Garrido V, et al. Profitability of the bronchoscopy in the diagnosis of focal pulmonary malignant lesions. *Rev Clin Esp*. 2008;208:551-6.
- Charig MJ, Philips AJ. CT guided cutting needle biopsy of lung lesions. Safety and efficacy of an out-patient service. *Clin Radiol*. 2000;55:964-9.
- Torrington KG, Kern JD. The utility of fiberoptic bronchoscopy in the evaluation of the solitary pulmonary nodule. *Chest*. 1993;104:1021-4.
- Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, Sharafkanch A, Manian P. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest*. 2000;117:1049-54.
- Haro Estarriol M, Rubio Goday M, Vizcaya Sánchez M, Baldó Padró X, Casamitjà Sot MT, Sebastián Quetglas F. Bronchoscopic lung biopsy with fluoroscopy to study 164 localized pulmonary lesions. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:483-8.
- Reichenberger F, Weber J, Tamm M, Bolliger CT, Dalquen P, Peruchoud AP, et al. The value of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Chest*. 1999;116:704-8.
- Stringfield JT, Markowitz DJ, Bentz RR, Welch MH, Weg JG. Effect of tumor size and location on diagnosis by fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1977;72:474-6.
- Kvale PA, Bode FR, Kini S. Diagnostic accuracy in lung cancer. Comparison of techniques used in association with flexible fiberoptic bronchoscopy. *Chest*. 1976;69:752-7.

12. Callejas González FJ, García Castillo S, Godoy Mayoral R, Moscárdó Orenes MA, Cruz Ruiz J, Plenc Ziegler M, et al. Rentabilidad diagnóstica de la broncoscopia en la enfermedad neoplásica en la Unidad de Fibrobronoscopias del Hospital General Universitario de Albacete. *Rev Patol Respir.* 2011;14:117-23.
13. Schwarz Y, Mehta AC, Ernst A, Herth F, Engel A, Besser D, et al. Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy. *Respiration.* 2003;70:516-22.
14. Hürter T, Hanrath P. Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results. *Thorax.* 1992;47:565-7.
15. Disdier C, Varela G, Sánchez de Cos J, Bengoechea O, Jiménez M, Garín J, et al. Utilidad de la punción transcarinal y la mediastinoscopia en la estadificación ganglionar mediastínica del carcinoma broncogénico no microcítico. Estudio preliminar. *Arch Bronconeumol.* 1998;54:237-44.
16. Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V, Trisolini R, Cancellieri A, Lacava N, et al. Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:407-11.
17. Chin R Jr, McCain TW, Lucia MA, Cappellari JO, Adair NE, Lovato JF, et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are hended? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:377-81.
18. Krasnik M, Vilmann P, Larsen SS, Jacobsen GK. Preliminary experience with a new method of endoscopic transbronchial real-time ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions. *Thorax.* 2003;58:1083-6.
19. Yasufuku K, Chiyo M, Sekine Y, Chhajed PN, Shibuya K, Iizasa T, et al. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest.* 2004;126:122-8.
20. Fritscher-Ravens A, Bohuslavizki KH, Brandt L, Bobrowski C, Lund C, Knöfel WT, et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest.* 2003;123:442-51.
21. Coughlin M, Deslauriers J, Beaulieu M, Fournier B, Piraux M, Rouleau J, et al. Role of mediastinoscopy in pre-treatment staging of patients with primary lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 1985;40:556-60.
22. Vilmann P, Larsen SS. Endoscopic ultrasound-guided biopsy of the chest: little to loose, much to gain. *Eur Respir J.* 2005;25:400-1.
23. Herth FJ, Lunn W, Eberhardt R, Becker HD, Ernst A. Transbronchial vs transesophageal ultrasound-guided aspiration of enlarged mediastinal lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1164-7.
24. Herth FJ, Krasnik M, Kahn N, Eberhardt R, Ernst A. Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest.* 2010;138:790-4.
25. Lim EH, Zhang SL, Yu K, Nga ME, Ahmed DA, Agasthian T, et al. An alternative approach to determining therapeutic choices in advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC): maximizing the diagnostic procedure and the use of low-volume lung biopsies. *J Thorac Oncol.* 2007;2:387-96.
26. Fukui T, Ohe Y, Tsuta K, Furuta K, Sakamoto H, Takano T, et al. Samples obtained from patients with non-small cell lung. Analysis by high-resolution melting analysis in small. Prospective study of the accuracy of EGFR mutational. *Clin Cancer Res.* 2008;14:4751-7.
27. Nakajima T, Yasufuku K, Nakagawara A, Kimura H, Yoshino I. Multi-gene mutation analysis of metastatic lymph nodes in non-small cell lung cancer diagnosed by EBUS-TBNA. *Chest.* 2011. [En prensa]
28. Sakairi Y, Nakajima T, Yasufuku K, Ikebe D, Kageyama H, Soda M, et al. EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin Cancer Res.* 2010;16:4938-45.
29. Wallace WA, Rassel DM. Accuracy of cell typing in nonsmall cell lung cancer by EBUS/EUS-FNA cytological samples. *Eur Respir J.* 2011;38:911-7.
30. Pajares V, Torrego A, Puzo C, Lerma E, Gil de Bernabé MA, Franquet T. Transbronchial lung biopsy using cryoprobes. *Arch Bronconeumol.* 2010;46:111-5.