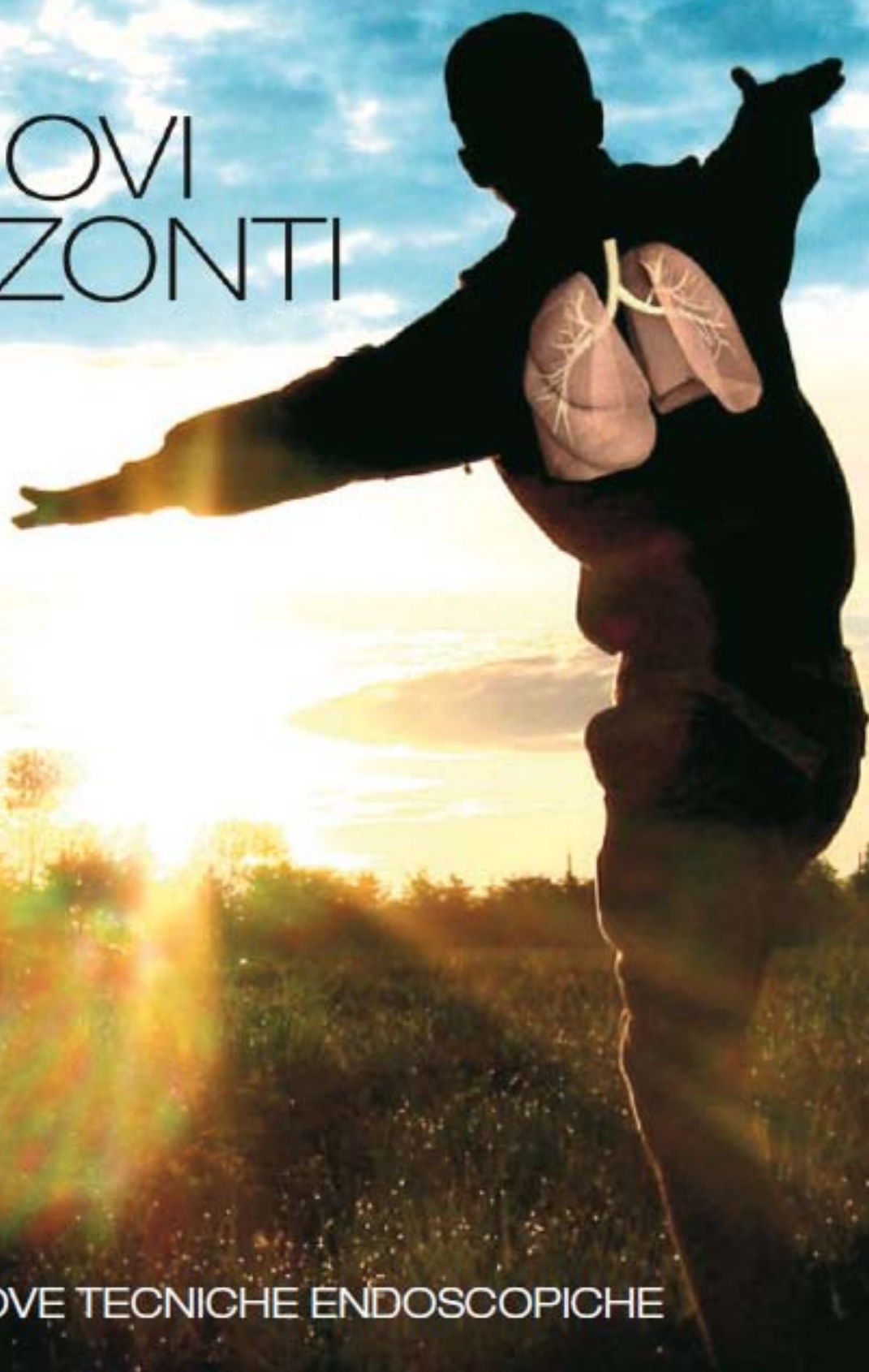


NUOVI ORIZZONTI



10

LE NUOVE TECNICHE ENDOSCOPICHE

a cura di Franco Falcone, Marco Patelli



AIPPO
ASSOCIAZIONE
ITALIANA
PNEUMOLOGII
OSPEDALIERI

LE NUOVE TECNICHE ENDOSCOPICHE

a cura di Franco Falcone (U.O. di Pneumotisiatria, Ospedale Bellaria, Azienda USL di Bologna), Marco Patelli (U.O. di Endoscopia Toracica-Pneumologia, Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna)

con la collaborazione di Pierluigi Aliprandi (Garbagnate Milanese, MI), Piero Candoli (Ravenna), Gian Luca Casoni (Forlì), Flavio Fois (Bologna), Daniele Grosso (Bologna), Luigi Lazzari Agli (Rimini), Maria Majori (Parma), Gianfranco Milani (Rovigo), Pier Anselmo Mori (Parma), Venerino Poletti (Forlì), Rocco Trisolini (Bologna)

1. Nuove tecniche e tecnologie in cerca di una indicazione <i>Piero Candoli, Luigi Lazzari Agli</i>	pag. 5
2. Autofluorescenza e videoautofluorescenza <i>Maria Majori</i>	» 17
3. Ecografia endobronchiale: EBUS <i>Daniele Grosso, Flavio Fois</i>	» 21
4. TBNA e modalità di esecuzione <i>Rocco Trisolini</i>	» 33
5. Biopsie polmonari transbronchiali <i>Gian Luca Casoni, Venerino Poletti</i>	» 47
6. Metodiche percutanee <i>Pierluigi Aliprandi</i>	» 55
7. Le biopsie polmonari in toracosopia <i>Pier Anselmo Mori</i>	» 63
8. Broncoscopia terapeutica <i>Gianfranco Milani</i>	» 71

NUOVE TECNICHE E TECNOLOGIE IN CERCA DI UNA INDICAZIONE

Piero Candoli, Luigi Lazzari Agli*

U.O. di Pneumologia, AUSL, Ravenna; * U.O. di Pneumologia, AUSL, Rimini

Introduzione

Nel corso dell'ultimo decennio sono state proposte numerose tecniche con l'obiettivo di aumentare la sensibilità diagnostica delle immagini ottenute per via endoscopica o per migliorare l'accessibilità a lesioni periferiche.

Le tecniche che verranno prese in considerazione sono:

- broncoscopia ad alto ingrandimento;
- *narrow band imaging*;
- microscopia confocale in fluorescenza;
- tomografia a coerenza ottica.

Alcune di queste tecniche sono tuttora in fase di sperimentazione prototipale e pertanto la loro evoluzione non prevedibile.

Verrà descritta inoltre, come un capitolo separato la *electromagnetic navigation*.

Broncoscopia ad alto ingrandimento

Il Videobroncoscopio ad alto ingrandimento (HM bronchovideoscope) è un prototipo ancora oggetto di ricerche sperimentali. È l'insieme di due apparati di acquisizione di immagini (Fig. 1):

1. un sistema video con un obiettivo a fuoco fisso che ingrandisce le immagini della parete bronchiale. Le immagini sono catturate da un CCD (*Charge-Coupled Device*) posto alla punta del videobroncoscopio e

trasformate in segnali elettrici che sono inviati ad un videoprocessore che ricostruisce il segnale ottico da proiettare sul monitor.

2. Un sistema di fibre ottiche per orientare la punta del broncoscopio.

Entrambe le immagini vengono visualizzate contemporaneamente sullo stesso monitor a 14 pollici.

L'ingrandimento delle immagini varia da 60 a 110 X in funzione della distanza tra obiettivo e superficie bronchiale; l'ingrandimento è di circa 4 volte rispetto ai videobroncoscopi in commercio e la profondità di osservazione è 1-3 mm.

L'immagine a fibre ottiche guida l'esecuzione dell'esame broncoscopico; raggiunta l'area sospetta si avvicina perpendicolarmente la punta dello strumento per visualizzare sul monitor la presenza di irregolarità o alterazioni vascolari: la videobroncoscopia ad alto ingrandimento permette di evidenziare la presenza di scarsi microvasi subepiteliali o di reti vascolari complesse.

Con un videobroncoscopio ad alto ingrandimento a visione laterale si sono studiati i microcircoli submucosi delle vie aeree prossimali: i piccoli vasi subepiteliali, ramificati, sono concentrati prevalentemente nei tratti intercartilaginei e nella pars membranacea mentre sono scarsi nei tratti cartilaginei. Nelle porzioni intercartilaginee i piccoli vasi si

trovano a 600-800 μm di profondità mentre nelle porzioni intercartilaginee son a meno di 500 μm ¹.

L'impiego di questa tecnica in endoscopia digestiva può giovare di un sistema di Zoom delle immagini, possibile per il diametro più ampio degli endoscopi impiegati.

Evidenze di letteratura

La broncoscopia ad autofluorescenza ha dato nuovo impulso alle ricerche sulle lesioni preneoplastiche (displasia grave e carcinoma in situ) e sul carcinoma in fase *early* delle vie aeree centrali. La tecnica è altamente sensibile ma dotata di bassa specificità. La positività in Autofluorescenza può essere espressione di lesione precancerosa o neoplastica ma anche di una alterazione flogistica. Le ricerche condotte sull'HM Videobronchoscopy sono rivolte a dimostrare il contributo di questa metodica al riconoscimento delle lesioni preneoplastiche e nella diagnosi differenziale con le lesioni infiammatorie e fibrotiche.

Shibuya et al.² esaminarono 31 soggetti fumatori o ex fumatori con citologia dell'escreato positivo o sospetto per malignità: eseguirono nell'ordine broncoscopia in luce bianca (WL), poi in Autofluorescenza (AFL); tutte le zone sospette furono poi esaminate con HM.

Furono eseguiti 59 prelievi biotici:

- 16 da sedi AFL negative, risultati epitelio bronchiale normale;
- 43 da sedi AFL positive: all'istologia 22 risultarono flogosi bronchiali mentre 21 erano displasie. Di queste 17 avevano le caratteristiche della Displasia Squamosa Angiogenica (ASD).

All'esame in HM 20/22 sedi AFL positivi ma con diagnosi istologica di flogosi bronchiale mostrarono reti vascolari normali; al contrario in 15/21 sedi AFL positive con diagnosi istologica di displasia furono osservati reti vascolari aumentate con aspetti complessi e vasi tortuosi di varie dimensioni. Le immagini

di reti vascolari complesse con vasi tortuose furono considerate indicative di displasia, quelle normali di bronchite. La videobroncoscopia HM mostrò una sensibilità del 71% (15/21) nel segnalare displasie bronchiali ed una specificità del 90%. Gli Autori confermarono l'aumento significativo dell'area vascolare nelle displasie rispetto alle flogosi e alle sedi di epitelio normale con l'impiego di un'apparato in grado di calcolare le proporzioni di area vascolare sulle immagini ad Alto Ingrandimento. Conclusero quindi che esiste correlazione tra neovascolarizzazione e displasia e che l'indagine in HM su sedi AFL positive permette di differenziare con maggiore accuratezza la displasia dalla flogosi.

Gli stessi Autori³ studiarono l'utilità della HM videobronchoscopy in combinazione con un sistema di imaging a banda corta (*Narrow Band Imaging* – NBI) nell'esaminare i vasi nei casi di Displasia Squamosa Angiogenica (DSA) e discriminare questa da altre lesioni bronchiali preneoplastiche. Impiegando filtri a banda corta (B1 400-430 nm, B2 420-470 nm, G 560-590 nm) anziché i filtri convenzionali RGB (Red, Green, Blue) a banda larga (B 400-500 nm, G 500-600 nm, R 600-700 nm) evidenziarono con maggiore accuratezza le strutture vascolari intramucose, sfruttando un range di lunghezza d'onda vicino a quello di assorbimento della luce dell'emoglobina (415 nm). Sulle immagini NBI-B1 delle DSA si osservavano distintamente i microvasi, le reti vascolari e vasi punteggiati (*dotted vessels*), non ben visibili con i convenzionali filtri RGB a banda larga. Segnarono una significativa correlazione fra i *dotted vessels* e la conferma istologica di DSA. I *dotted vessels* rappresentano i vasi capillari che si proiettano all'interno dell'epitelio bronchiale displastico della DSA. La broncoscopia ad AFL, l'HM videobronchoscopy combinata con la NBI costituiscono strumenti di ricerca per la diagnosi delle displasie, in particolare per differenziare la DSA dalla displasia squamosa convenzionale.

Esperienza personale ⁴

Scopo dello studio: ruolo del videobroncoscopio ad alto ingrandimento nella diagnosi precoce di lesioni preneoplastiche tracheo-bronchiali.

Criteri di inclusione dei pazienti:

- pazienti a Rischio di neoplasia polmonare (fumatori > 30 pack/year; Esposizione professionale ad asbesto, emoftoe negli ultimi 6 mesi);
- pazienti con carcinoma polmonare sospetto o accertato da sottoporre a iter diagnostico-stadiativo;
- pazienti operati per carcinoma polmonare o laringeo in corso di flow-up;
- pazienti da sottoporre a follow-up di lesioni preneoplastiche già note.

Criteri di esclusione:

- età < 18 anni;
- alto rischio per broncoscopia e biopsie bronchiali;
- mancanza di consenso informato all'esecuzione delle manovre broncoscopiche.

Procedura

Broncoscopia in Luce bianca (WL) e quindi in Autofluorescenza (AFL).

In caso di AFL positiva videobroncoscopia ad alto Ingrandimento (HM).

I quadri HM furono classificati come a) rete vascolare con vasi ipertrofici (HM positivo); b) assenza di rete vascolare e povertà di vasi (HM negativo).

Biopsia in tutte le sedi AFL positive e sede di indagine con HM.

La displasia squamosa bronchiale fu diagnosticata secondo i criteri WHO ⁵, la displasia squamosa atipica (DSA) secondo i criteri di Keith: presenza di insieme di capillari, fittamente stipat, che si proiettano all'interno dell'epitelio bronchiale displastico ⁶.

Sono stati esaminati 22 pazienti con 38 aree AFL positive, sulle quali dopo esame con HM sono state eseguite biopsie mucose.

Risultati (Tab. I)

Abbiamo osservato 3 casi di carcinoma in situ e 1 carcinoma microinvasivo tutti HM positivi, 3 lesioni displastiche, delle quali 1 DSA, e 2 papillomi tutti HM positivi all'esame ad HM.

Dei nove casi di metaplasma squamosa 7 sono risultate positive e 2 negative all'esame ad HM.

Le lesioni infiammatorie sono risultate positive all'esame ad HM in uguale numero mentre le fibrosi dell'epitelio superficiale sono risultate quasi tutte negative all'HM (5 negative ed 1 positiva).

Se si considerano solo le lesioni maligne e preneoplastiche (Ca. in situ, Ca infiltrante, Displasia, papillomi) la sensibilità ed il valore predittivo negativo sono risultati del 100%, il predittivo positivo del 36% e la specificità del 44%.

Se si prendono in considerazione anche le metaplasie squamose la sensibilità si riduce al 88% e la specificità aumenta al 55%.

Tabella I. Risultati dell'esame HM e delle biopsie in 38 sedi AFL positive in 22 pazienti.

	HM trama vascolare	HM negativo
Ca in situ/infiltrante	4	-
Displasia/Papilloma	5	-
Metaplasia	7	2
Flogosi	8	6
Fibrosi	1	5

Conclusioni

L'impiego del videobroncoscopio ad HM allunga i tempi dell'esame in quanto si tratta di seconda procedura con strumento dedicato in successione a quella in WL ed AFL. Vi sono difficoltà al mantenimento di una buona visione a fuoco soprattutto in funzione dei movimenti respiratori e della trasmissione del battito cardiaco.

Tra i risultati illustrati risalta l'elevato Valore Predittivo Negativo (VPN 84% con lesioni ad alto e a basso grado di malignità). Non apporta vantaggi di specificità anche in relazione all'esame in AFL. Va considerato uno strumento di ricerca per lo studio dell'angiogenesi e dei quadri endoscopici relativi nella storia naturale del tumore polmonare. Richiede comunque accorgimenti per migliorarne la visione.

Narrow-Band Imaging

La broncoscopia tradizionale in luce bianca permette la visione delle strutture tracheo-bronchiali che vengono illuminate utilizzando tutta la estensione dello spettro della luce visibile (400-700 nm). Questo è reso possibile nel fibrobroncoscopio dal trasporto delle immagini attraverso un fascio di fibre ottiche, e nel video endoscopio dall'utilizzo di un CCD a colori oppure monocromatico. Il CCD monocromatico è l'elemento costitutivo del video endoscopio sequenziale, il quale impiega una sorgente luminosa allo Xenon e 3 filtri ottici RGB montati su un disco ruotante, (lunghezze di onda dei filtri RGB: B 400-500nm, G 500-600nm, R 600-700nm). Dalla loro sincronizzazione con il CCD vengono generate 3 bande di immagini che, processate dal sistema di elaborazione elettronico

contenuto nel video processore, concorrono a formare l'immagine finale a colori. Il sistema narrow-band imaging (NBI) filtra opportunamente e diversamente la sorgente luminosa con tre filtri differenti rispetto a quelli del sistema RGB (lunghezze di onda dei filtri NBI: B1 400-430nm, B2 420-470nm, G560-590nm), riducendo lo spettro visibile alle bande corrispondenti al blu ed al verde (Fig. 2). Il ristretto range di lavoro, limitato principalmente allo spettro del blu, coincide con quello corrispondente al picco di assorbimento della ossiemoglobina (415nm); questa particolarità permette al sistema di ottenere una migliore visualizzazione del microreticolo vascolare sottomucoso. Come è noto molte delle lesioni displastiche premaligne ed anche le neoplasie in situ (CIS) sono caratterizzate da una alterazione del pattern capillare⁶⁷, alterazione che indica come l'angiogenesi sia un evento precoce nel processo che porta alla trasformazione maligna. I capillari alterati possono essere facilmente riconosciuti utilizzando il sistema NBI. Shibuya³ ha in questo modo dimostrato come il sistema NBI, combinato alla broncoscopia ad alto ingrandimento, sia risultato utile nel riconoscere l'incremento della densità delle anse capillari nella sottomucosa, anche in quelle zone che ap-

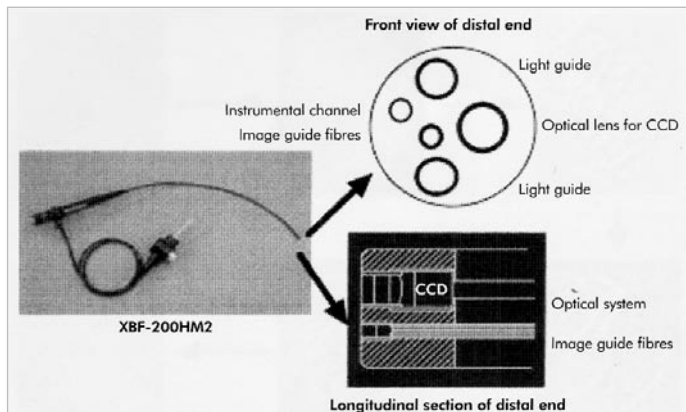


Figura 1. Videobroncoscopio ad alto ingrandimento: sezioni trasversale e longitudinale della punta.

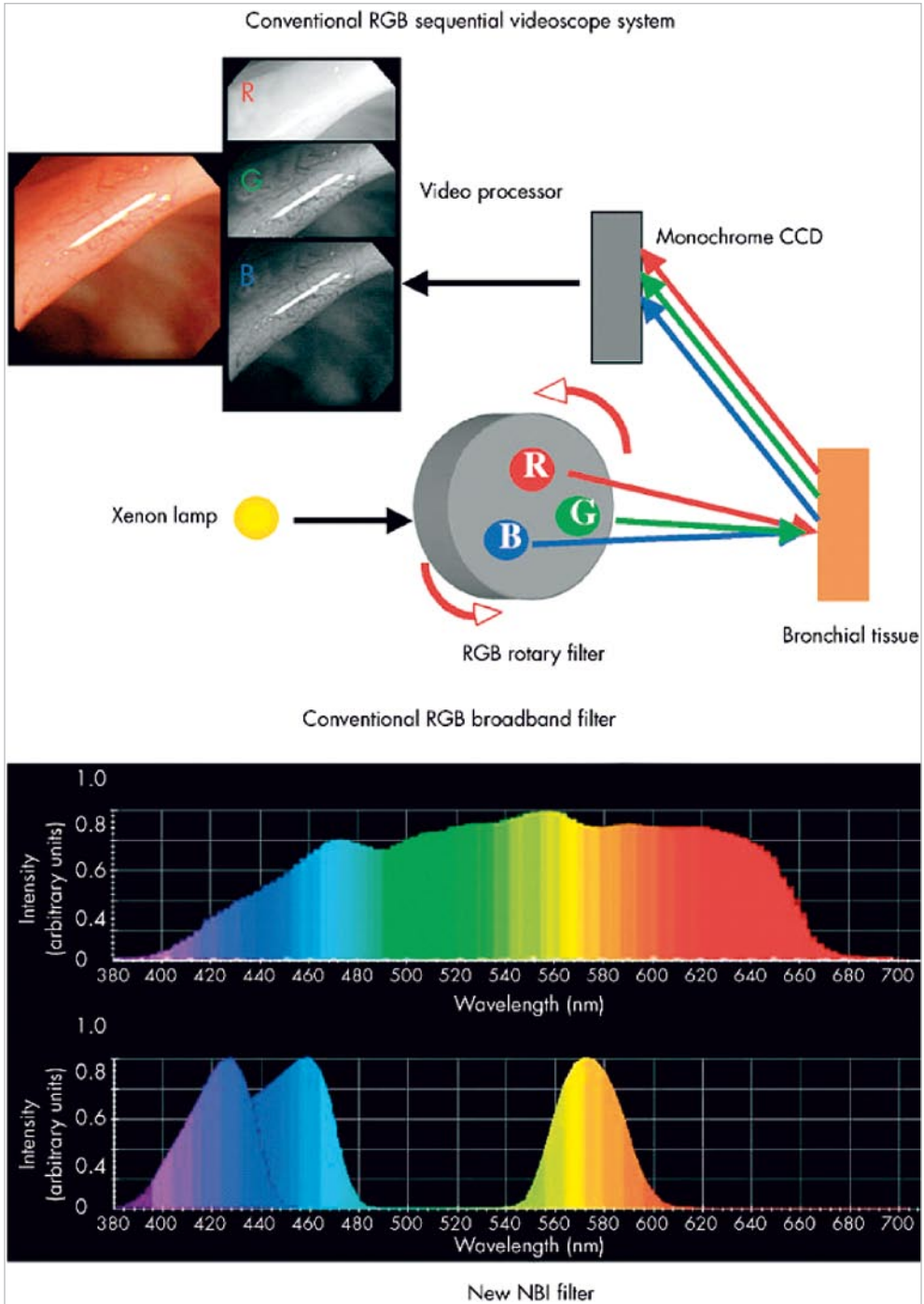


Figura 2. Sistema RGB convenzionale e nuovo sistema NBI (Narrow Band Image). Spiegazione nel testo (da Shibuya et al., 2003³, mod.).

paiono macroscopicamente normali in luce bianca. In particolare la visualizzazione dei vasi punteggiati (i c.d. *dotted vessels*), cioè i vasi capillari che si proiettano all'interno dell'epitelio bronchiale displastico, ha permesso di distinguere le aree di displasia squamosa angiogenica (ASD), lesione potenzialmente evolutiva, dalle altre lesioni displastiche. Risultati analoghi sono stati ottenuti da Vincent⁸. Con l'analisi del micro reticolo vascolare sottomucoso potrebbe perciò diventare possibile la differenziazione in vivo in soggetti ad alto rischio tra lesioni benigne e lesioni displastiche della mucosa bronchiale permettendo anche di selezionare quelle che potrebbero avere una significativa probabilità di progressione verso la malignità.

Microscopia Confocale in Fluorescenza **(Fibred Confocal Fluorescence** **Microscopy o FCFM)**

La Microscopia Confocale in Fluorescenza (FCFM) è una nuova tecnica in grado di produrre immagini microscopiche su tessuti "in vivo" utilizzando una sonda flessibile di circa 1 mm di diametro che può essere inserita nel canale operativo del fibrobroncoscopio. Il sistema è basato sui principi della microscopia confocale: la sonda è costituita da un fascio di fibre ottiche che trasporta una luce Laser di 488 nm di lunghezza d'onda e si comporta esattamente come l'obiettivo di un microscopio confocale. Il raggio laser agisce solo quando si trova a contatto con la parete bronchiale producendo, grazie alla sua particolare lunghezza d'onda di lavoro, una auto fluorescenza nella mucosa bronchiale, fluorescenza determinata dall'eccitazione indotta nei cromofori endogeni; questa fluorescenza indotta viene poi ricatturata dalla sonda e canalizzata verso il rilevatore. Il sistema riesce a produrre immagini in uno spessore al di sotto della mucosa compreso tra 0 e 50 mm con una risoluzione spaziale di 5 mm ed un campo visivo di 600 mm di dia-

metro. Il potere di ingrandimento è estremamente elevato, infatti è in grado di raggiungere da 10 a 50 volte la risoluzione ottenibile con gli endoscopi ad alta definizione. La sonda può essere utilizzata in tutto l'albero tracheobronchiale e può anche essere spinta perifericamente fin nel parenchima permettendo di visualizzare le strutture anatomiche periferiche più piccole come i bronchioli terminali e gli alveoli che non sono non visibili con altre metodiche in vivo.

Grazie a questo sistema Thiberville⁹ ha identificato 5 pattern di normalità; i primi 3 sono caratteristici delle vie aeree centrali mentre gli altri sono riscontrabili nelle vie aeree distali: 1) pattern denso e omogeneo che origina dalle pareti cartilaginee (parete tracheale anteriore, carena e bronchi principali) (Fig. 3A); 2) pattern reticolare denso e compatto riscontrabile dalla carena ai bronchi lobari in prossimità dello sbocco delle ghiandole mucose (Fig. 3B); 3) pattern caratterizzato da una struttura di fibre orientate lungo l'asse longitudinale dei bronchi, talvolta sovrapposte ad una struttura fibrillare perpendicolare alla precedente (Fig. 3C); 4) pattern reticolare lasso riscontrabile a livello dei bronchi segmentari e dei bronchioli (Fig. 3D-E); 5) pattern ad anello visibile nei bronchioli più piccoli (1mm di diametro) (Fig. 3F). I pattern di normalità vengono persi in presenza di lesioni precancerose o di carcinomi in situ, mentre pattern anormali ma caratteristici sono stati identificati per alcune patologie benigne come la sarcoidosi e la tracheobroncomegalia o sindrome di Mounier-Kühn.

Tomografia a coerenza ottica^{10 11}

La tomografia a coerenza ottica (OCT) è una nuova tecnologia capace di generare immagini ad alta risoluzione di una sezione di tessuto in tempo reale. La OCT è una metodica analoga alla ecografia, che in luogo degli ultrasuoni utilizza e analizza l'intensità di ritorno di un fascio di luce infrarossa per generare una immagine del tessuto analizzato.

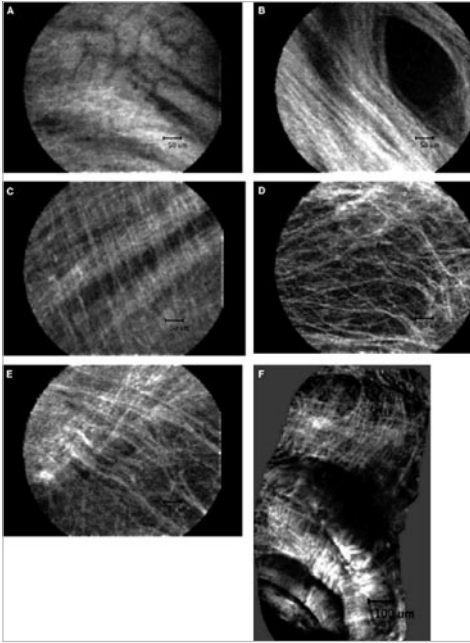


Figura 3. Microscopia Confocale in Fluorescenza. Pattern di normalità secondo Thiberville. Spiegazione nel testo (da Thiberville et al., 2007⁹, mod.).

Rispetto alla ecografia tradizionale la OCT ha una risoluzione spaziale superiore che però decresce con l'aumentare della profondità del tessuto in esame; analogamente aumentando la risoluzione diminuisce la capacità di risoluzione e penetrazione in profondità. In effetti una sua limitazione è dovuta alla scarsa penetrazione all'interno dei tessuti. La OCT era stata realizzata per lo studio delle strutture oculari, ma il suo impiego è stato ampliato alla cute, all'intestino, alle vie urinarie e a quelle epatopancreatiche. Una penetrazione di circa 2-3 mm può essere raggiunta utilizzando radiazioni luminose nel campo degli infrarossi applicate utilizzando una fibra ottica inserita attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio. Le immagini che si ottengono sono rappresentative delle strutture della parete bronchiale cioè della mucosa, della sottomucosa, delle ghiandole e delle cartilagini, con una definizione com-

parabile con quella delle sezioni istologiche. La OCT potrebbe quindi avere uno sviluppo nella identificazione delle alterazioni anatomiche patologiche che sono alla base dello sviluppo delle malattie bronchiali.

La metodica comunque necessita di un ulteriore sviluppo ed affinamento tecnologico per migliorare la velocità di produzione delle immagini e la possibilità di raggiungere le strutture anatomiche più profonde.

Bibliografia

- 1 Yamada G, Takahasi H, Shijubo N, et al. *Sub-epithelial microvasculature in large airways observed by high-magnification bronchovideoscope*. Chest 2005;128:876-8.
- 2 Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, et al. *Sub-epithelial vascular patterns in bronchial dysplasias using a high magnification bronchovideoscope*. Thorax 2002;57:902-7.
- 3 Shibuya K, Hoshino H, Chiyo M, et al. *High magnification bronchovideoscopy combined with narrow band imaging could detect capillary loops of angiogenic squamous dysplasia in heavy smokers at high risk for lung cancer*. Thorax 2003;58:989-95.
- 4 Paioli D, Pepe G, Patelli M. Comunicazione al III Congresso UIP, Firenze, 2006.
- 5 Travis WD, Corrin B, Shimosato Y. *Histological typing of lung and pleural tumors*. In: World Health Organization, *International Histological Classification of Tumors*. III Ed. New York: Springer-Verlag 1999.
- 6 Keith RL, Miller YE, Gemmill RE, et al. *Angiogenic squamous dysplasia in bronchi of individuals at high risk for lung cancer*. Clin Cancer Res 2000;6:1616-25.
- 7 Franklin WA. *Pathology of invasive and preinvasive neoplasia*. Chest 2000;117(suppl):80S-89S.
- 8 Vincent BD, Fraig M, Silvestri GA. *A pilot study of narrow-band imaging compared to white light bronchoscopy for evaluation of normal airways and premalignant and malignant disease*. Chest 2007;131:1794-9.
- 9 Thiberville L, Moreno-Swiric S, Vercauteren T, et al. *ICn vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:22-31.

- ¹⁰ Pitris C, Brezinsky ME, Bouma BE, et al. *High resolution imaging of the upper respiratory tract with optical coherence tomography*. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1640-4.
- ¹¹ Han S, El-Abbadi NH, Hanna N, et al. *Evaluation of tracheal imaging by optical coherence tomography*. Respiration 2005;72:537-41.

Electromagnetic navigation

Introduzione

Il fibrobroncoscopio è utilizzato routinariamente nella diagnosi e trattamento di numerose patologie polmonari.

Le indagini broncoscopiche non diagnostiche conducono inevitabilmente ad ulteriori manovre invasive, quali Agoaspirati Transstoracici (TTNA), Mediastinoscopia, Videotoracosopia (VATS) o anche Toracotomia. Storicamente negli USA viene riportato riscontro di più di 150.000 noduli polmonari solitari ogni anno ¹. Va inoltre segnalato il cospicuo progressivo incremento del numero di noduli polmonari evidenziati, grazie alla proposta di individuare nella TAC Torace una indagine di possibile screening del tumore polmonare. Nel solo 2001 negli USA furono eseguite 6,5 milioni di TAC Toraciche, rendendo evidenti le proporzioni dello scenario clinico che si stava delineando ².

Il riscontro di un nodulo polmonare ad un Rx Torace o ad una TAC, porta ad una inevitabile sequenza di ulteriori indagini che possano identificare una diagnosi definitiva, esponendo comunque il Paziente a possibili complicazioni ³⁻⁵.

Le procedure diagnostiche dipendono dalla situazione ed organizzazione di ogni realtà locale.

In genere più del 50% dei noduli polmonari solitari sono di natura benigna e non necessitano di particolari indicazioni terapeutiche;

in alcuni studi di screening con TAC sono addirittura risultati benigni in oltre il 90% ⁴.

Sfortunatamente la fibrobroncoscopia, la tecnica meno invasiva, possiede valore limitato per ottenere una diagnosi istologica di lesioni localizzate nei segmenti polmonari periferici; inoltre risulta ulteriormente compromesso il risultato diagnostico qualora la lesione presenti dimensioni inferiori ai 2 cm ⁶. Per questo motivo si è spesso costretti a ricorrere a manovre diagnostiche più invasive come TTNA, VATS o Toracotomia.

Il limite maggiore del fibrobroncoscopio è legato alla difficoltà di ricercare e localizzare la lesione mediante controllo fluoroscopico, ed altri metodi alternativi di guida diagnostica come la broncoscopia virtuale e l'ecografia endobronchiale necessitano di ulteriori studi.

Sono comunque richiesti nuovi sistemi di navigazione e di localizzazione che siano indipendenti dalla visualizzazione mediante fluoroscopia e dalla capacità tecnica del broncoscopista.

Una di queste nuove tecnologie è rappresentata dalla *Electromagnetic Navigation* sulla base della broncoscopia virtuale e raccolta di immagini TAC tri-dimensionali in tempo reale.

La navigazione elettromagnetica fornisce assistenza nel posizionare accessori del fibrobroncoscopio (ad esempio pinze, aghi o *brushes*) nei distretti polmonari desiderati.

Tecnica

Il sistema utilizza onde elettromagnetiche a bassa frequenza emesse da un piano elettromagnetico posizionato al di sotto del lettino broncoscopico (Fig. 1). Una sonda di 1 mm di diametro, lunga 8 mm, collocata sulla punta di un cavo metallico flessibile (chiamata guida localizzabile) costituisce il principale assemblaggio del sistema (Fig. 2a).

Una volta che la sonda è collocata all'interno del campo magnetico, la sua posizione sui piani sagittale, coronale ed assiale, così



Figura 1. *Tavolo elettromagnetico (da Schwarz et al., 2003⁹).*

come il suo orientamento (movimenti di rotazione, avanzamento e curvatura) sono catturati dal sistema. Questa informazione viene mostrata su un monitor in tempo reale. Anche la guida localizzabile permette di ruotare il proprio tratto distale di 360°. La sonda completamente retrattile è incorporata in un catetere flessibile (utilizzato come prolungamento del canale operativo) (Fig. 2b) che, una volta posizionato nel punto desiderato, crea un facile inserimento degli accessori del fibrobroncoscopio.

Il software del computer ed il monitor permettono al broncoscopista di vedere le scansioni TAC ricostruite in modo tri-dimensionale in proiezione coronale, sagittale ed assiale, con sovrapposta informazione grafica che indica la posizione della sonda come pure i punti anatomici di riferimento preidentificati e la posizione della lesione.

Applicazione del Sistema Electromagnetic Navigation

La guida della sonda alla ricerca della lesione come mostrata sulle immagini TAC, richiede un "allineamento" con l'anatomia del paziente prima di effettuare la procedura broncoscopica; ciò si ottiene mediante i passaggi successivi⁹:

Mapa radiologica (*Planning*): l'informazione ottenuta dalla TAC viene trasferita nel software del *Super Dimension/Bronchus System* (SD/BS) (Fig. 3). Questa informazione viene poi utilizzata per ricostruire visione 3D del torace ed immagini virtuali dell'albero bronchiale.

Fra 5 e 7 punti di repere anatomici sono marcati come coordinate sulla TAC corrispondente, così come sulla immagine di bron-

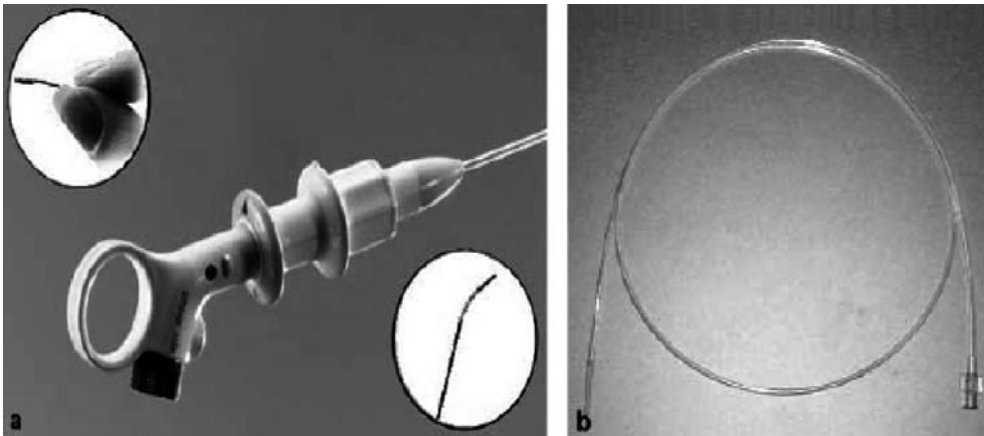


Figura 2. *Dispositivo della sonda. a parte prossimale per controllo manuale e tratto distale inserito nella guida localizzabile (LG). LG viene poi inserita nell'estensione del canale operativo (EWC) b. Una volta arrivati alla lesione, LG viene retratta ed attraverso EWC vengono inseriti gli accessori del broncoscopio per i prelievi.*



Figura 3. Sistema di navigazione elettromagnetica Super Dimension.

coscopia virtuale (Fig. 4). Inoltre la lesione “bersaglio” viene localizzata ed identificata in modo analogo.

Mappa endobronchiale (Registration): Viene eseguita una broncoscopia. Una volta che il paziente è posizionato sul letto endoscopico, vengono fissati sul torace del soggetto tre sensori di riferimento per compensazione degli atti respiratori e di possibili movimenti sul lettino.

La guida localizzabile viene inserita nel canale operativo del fibrobroncoscopio. Gli stessi punti di repere radiologici selezionati sull’immagine di broncoscopia virtuale, sono identificati “in vivo” e toccati con la sonda per registrare la loro posizione nel software per stabilire un allineamento.

La registrazione delle informazioni nel software del computer permette di sintetizzare automaticamente uno schema di navigazione per avvicinare la lesione con precisione.

Navigazione *real-time*: Successivamente il broncoscopio con la sonda viene fatto avanzare fino al bronco segmentario, dove la lesione potrebbe essere vista sporgere dal tratto distale del sensore. Vengono visionate le tre proiezioni riguardanti lo strato TAC di interesse, che comprendano la posizione attuale della sonda; una volta trovata la posizione di aggancio, la sonda viene fatta avanzare assieme al prolungamento del canale operativo (EWC) e indirizzata fino al bersaglio sotto guida del monitor sui 3 piani ortogonali TAC, seguendo in modo particolare l’orientamento della punta (Fig. 5). Raggiunta la posizione più vicina al bersaglio, il prolungamento del canale operativo viene fissato all’ingresso del canale del broncoscopio mediante un meccanismo di blocco, quindi le pinze, aghi o brushes sono inseriti per ottenere prelievi istologici o citologici.

Schwarz, Metha, Becker ed altri Autori hanno effettuato il primo studio su lesioni polmonari periferiche create artificialmente su modello animale per verificare fattibilità, accuratezza e sicurezza della navigazione elettromagnetica *real-time*⁸. Gli autori verificarono un buon grado di accuratezza e sicurezza (nessuna complicazione in tale studio).

Becker ed altri Autori hanno poi eseguito il primo studio pilota sull’uomo (2005) basato sui risultati di Schwarz, con incoraggianti risultati.

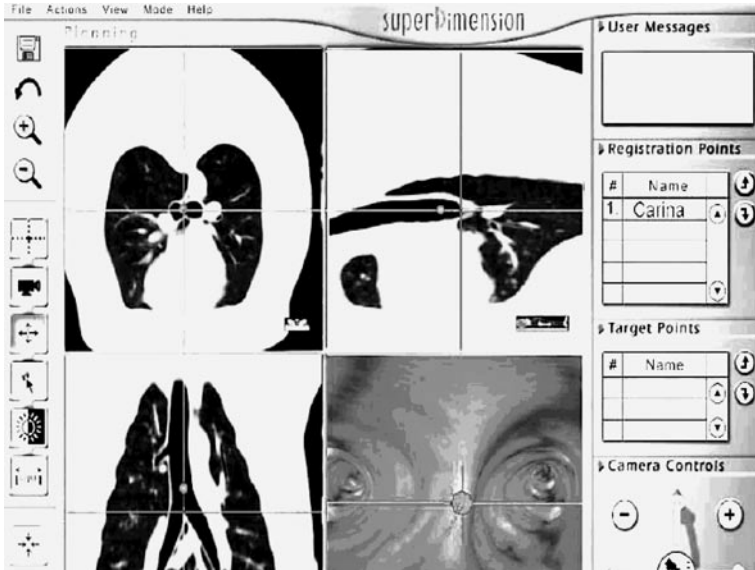


Figura 4. Mappatura radiologica sui piani coronale, sagittale ed assiale della scansione TAC. Sono mostrate carena ed aree ilari dx e sin. È inoltre rappresentata una immagine virtuale con la marcatura della carena principale come primo punto di registrazione (da Schwarz et al., 2003⁸).



Figura 5. Dispositivo della sonda. **a** parte proximale per controllo manuale e tratto distale inserito nella guida localizzabile (LG). LG viene poi inserita nell'estensione del canale operativo (EWC) **b**. Una volta arrivati alla lesione, LG viene retratta ed attraverso EWC vengono inseriti gli accessori del broncoscopio per i prelievi.

Ulteriori studi⁹ dei medesimi Autori (2006) e di Ernst (2007) condotti su numeri sempre maggiori di pazienti, hanno rinforzato il convincimento che questa metodica possa favorire buoni risultati diagnostici sulle lesioni polmonari periferiche, con bassa incidenza di complicanze (pneumotorace o sanguinamento significativi), consentendo di non esporre pazienti ed operatori a radiazioni¹⁰. In conclusione, i dati ad oggi a disposizione suggeriscono che la Electromagnetic Navigation abbia grandi potenzialità nell'incrementare la resa diagnostica della Fibrobroncoscopia su lesioni polmonari periferiche, indipendentemente dalle loro dimensioni; è possibile che lo sviluppo di tale metodica possa in futuro evitare ai pazienti procedure maggiormente invasive e rischiose. Sono tuttavia necessari ulteriori studi, alcuni dei quali già in corso.

Bibliografia

- ¹ Stoller JK, Ahmad M, Rice TW. *Solitary pulmonary nodule*. Cleve Clin J Med 1988;55:68-74.
- ² Healthcare Cost and Utilisation Project. Rockville, Agency for Healthcare Research and Quality 2001.
- ³ Reichenberger F, Weber J, Bolliger CT, et al. *The value of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions*. Chest 1999;116:704-8.
- ⁴ Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, et al. *Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience*. Radiology 2003;226:756-61.
- ⁵ Hirose T, Mori K, Machida S, et al. *Computed tomographic fluoroscopy-guided transthoracic needle biopsy for diagnosis of pulmonary nodules*. Jpn J Clin Oncol 2000;30:259-62.
- ⁶ Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. *Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules*. Chest 2000;117:1049-54.
- ⁷ Herth F, Eberhardt R, Ernst A. *The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer*. Respiration 2006;73:399-409.
- ⁸ Schwarz Y, Metha A, Becker HD, et al. *Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy*. Respiration 2003;70:516-22.
- ⁹ Schwarz Y, Becker HD, Ernst A, et al. *Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid ct images: the first human study*. Chest 2006;129:988-94.
- ¹⁰ Eberhardt R, Herth F, Ernst A, et al. *Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions*. Chest 2007;131:1800-5.

AUTOFLUORESCENZA E VIDEOAUTOFLUORESCENZA

Maria Majori

Servizio di Endoscopia Toracica, U.O. di Pneumologia ed Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

Introduzione

La broncoscopia a fluorescenza è una delle più recenti innovazioni nell'ambito della diagnostica endoscopica precoce delle neoplasie polmonari.

In grado di individuare stadi intrabronchiali o pre-invasivi del carcinoma polmonare (displasia, carcinoma in situ, carcinoma microinvasivo) quando localizzato a livello delle vie aeree centrali, tale metodica trova il razionale del suo utilizzo nell'importanza di diagnosticare tale malattia quando ancora eradicabile chirurgicamente. Ciò in considerazione della:

- bassa sopravvivenza a 5 anni (< 15%)¹ dei soggetti colpiti, in quanto trattasi nella maggioranza dei casi (80%) di pazienti in stadio avanzato di malattia;
- dimostrata potenzialità del tessuto bronchiale ad evolvere da lesioni pre-tumorali a carcinoma in situ e a carcinoma microinvasivo².

Come nel caso di altri organi (cervice uterina, colon, etc.)^{3,4} la diagnostica endoscopica precoce delle neoplasie polmonari potrebbe ridurre significativamente la mortalità correlata, laddove hanno fallito le metodiche di screening proposte finora quali l'esame citologico dell'espettorato, l'imaging radiologico e la broncoscopia convenzionale.

Per quanto attiene a quest'ultima metodica l'individuazione di lesioni endobronchiali pre-tumorali/pre-invasive con la broncoscopia con luce normale costituisce un challenge diagnostico anche per il broncologo esperto in quanto trattasi nella maggior parte dei casi di alterazioni mucose di dimensioni e spessore limitati⁵.

Anche un broncologo esperto sarebbe in grado di individuare solo il 29% dei carcinomi in situ con la broncoscopia convenzionale⁶.

Tecnica

La broncoscopia a fluorescenza è in grado di evidenziare alterazioni precoci della mucosa bronchiale con maggiore sensibilità in virtù delle differenze spettrali nell'auto-fluorescenza del tessuto normale e del tessuto patologico quando illuminati con una sorgente luminosa di determinata lunghezza d'onda⁷⁻⁹.

Quando illuminata, una superficie può:

- riflettere la luce incidente;
- disperderla o;
- assorbirla.

È in grado, inoltre, di sviluppare una propria autofluorescenza che, tuttavia, essendo di bassa intensità, è in genere mascherata dalla luce riflessa e dispersa.

Quando, invece, è illuminato con una luce di lunghezza d'onda variabile tra i 380-

460 nm: il tessuto normale reagisce emettendo luce di analoga lunghezza d'onda, mentre il tessuto patologico assume una colorazione differente (diversa o meno intensa rispetto a quella emessa dal tessuto normale) ¹⁰. In particolare, quando illuminato con una luce di lunghezza d'onda di 400-450 nm (violablu) il tessuto normale assume colore verde, mentre la mucosa bronchiale patologica, in relazione al grado di atipia cellulare, con la progressione dalla metaplasia alla displasia al carcinoma in situ, emette un'autofluorescenza sempre meno verde assumendo una tonalità rosso-marrone ¹¹. Ciò sulla base di principi biofisici quali:

- una diversa composizione strutturale del tessuto tumorale rispetto al tessuto normale (la matrice extracellulare del tessuto tumorale è dotata di autofluorescenza molto bassa);
- un metabolismo intracellulare maggiore del tessuto tumorale rispetto al tessuto normale (maggior consumo di cromofori endogeni quali riboflavina, coenzimi flavinici e NADH);
- un aumento della vascolarizzazione tessutale nel tessuto tumorale rispetto al tessuto normale (l'emoglobina assorbe la luce incidente) ¹².

Fino a poco tempo fa la metodica si avvaleva della somministrazione di sostanze fotosensibili per via sistemica, almeno 3 ore prima della broncoscopia, onde massimizzarne la resa diagnostica: tali sostanze, infatti, trattenute nei tessuti patologici a concentrazioni superiori rispetto al tessuto normale, rendevano più evidenti le differenze fra tessuto normale e patologico ¹³. Attualmente l'elevato costo di tali sostanze, la fotosensibilità ad esse correlata e l'allungamento dei tempi della procedura che tale "pre-trattamento" comporta ne hanno determinato l'abbandono.

Sono disponibili quattro sistemi di autofluorescenza dei quali i più comunemente

utilizzati sono due: il LIFE (*Lung Imaging Fluorescence Endoscopic device*) e il *D-light/AFB system* (Karl Storz, Tuttlingen, Germania).

Il LIFE, che è il più conosciuto, utilizza una sorgente luminosa (elio-cadmio) di lunghezza d'onda di 442 nm.

Il D-Light utilizza una sorgente luminosa allo xenon di lunghezza d'onda variabile da 440-480 nm. Entrambi evidenziano l'area patologica come una zona di colorito rosso-marrone nell'ambito del tessuto normale che appare blu-verde.

Il sistema Pentax utilizza, come lo Storz, una sorgente luminosa allo xenon che provoca nel tessuto normale l'emissione di luce verde, mentre il tessuto pre-tumorale/tumorale "reagisce" assumendo una colorazione analoga, ma meno intensa ("spot freddi").

I vari sistemi a fluorescenza hanno risultati analoghi per quanto attiene alla sensibilità e specificità della metodica: gli strumenti più moderni consentono il passaggio dalla modalità operativa a luce bianca a quella a fluorescenza con un semplice switch incorporato nello strumento ¹⁴.

Applicazioni

L'utilizzo di un sistema a fluorescenza prolunga la broncoscopia convenzionale (luce bianca) di soli 12 minuti circa ¹⁵ con il vantaggio di poter evidenziare la presenza di lesioni pre-tumorali/pre-invasive con una sensibilità da 1,5 a 6,3 volte superiore alla broncoscopia convenzionale ⁹⁻¹¹.

A fronte di un'aumentata sensibilità, la broncoscopia a fluorescenza è gravata, però, da una bassa specificità (29-66%) ¹⁹⁻²⁰: la mucosa infiammata, la metaplasia o anche il semplice traumatismo indotto dal contatto con lo strumento endoscopico possono generare "falsi positivi". In effetti, più di un terzo delle lesioni campionate in corso di broncoscopia a fluorescenza risultano all'esame istologico lesioni benigne ²¹. Peral-

tro, si è ipotizzato che più del 50% di questi falsi positivi, a dispetto della loro normalità all'esame microscopico, possano presentare alterazioni genetiche associate al fenotipo neoplastico²² con possibilità quindi, di evoluzione in tal senso.

L'obiettivo principale della broncoscopia a fluorescenza è non solo aumentare il rendimento diagnostico dell'endoscopia nelle lesioni precancerose e nel carcinoma *early* ma essa può anche consentire di acquisire conoscenze sulla storia naturale delle lesioni preneoplastiche e neoplastiche, delle quali attualmente non si è in grado stabilire la rilevanza clinica e l'evoluzione attesa.

Se da un lato infatti è stata dimostrata la potenzialità evolutiva di alcune lesioni precancerose², per altre è stata dimostrata la possibile regressione spontanea²³. In base a tali considerazioni ed esperienze non è tuttora possibile un orientamento terapeutico standard:

- in caso di non trattamento controllo endoscopico in stretto follow-up;
- in caso di trattamento la tipologia di intervento (trattamento endoscopico locale o trattamento chirurgico radicale).

Tale utilizzo della broncoscopia a fluorescenza, come metodica di screening delle neoplasie polmonari o come metodica di controllo evolutivo delle lesioni precancerose, quali il carcinoma *in situ*, e del carcinoma microinvasivo delle vie aeree centrali, è ipotizzabile solo per il carcinoma squamoso, ma non per altri istotipi quali il microcitoma, ma soprattutto l'adenocarcinoma, che è diventato l'istotipo prevalente anche in soggetti non fumatori.

In considerazione della teoria della field cancerization²⁴, in base alla quale esiste la possibilità di lesioni metacrone, i pazienti affetti da stadi intrabronchiali o pre-invasivi di carcinoma polmonare potrebbero sviluppare malattia plurifocale e pertanto necessitano di controllo in follow-up.

Conclusioni

In conclusione, la broncoscopia a fluorescenza appare una metodica utile in selezionati casi:

- pazienti con presenza di cellule neoplastiche nell'espettorato in assenza di lesioni polmonari evidenti;
- pazienti affetti da neoplasia polmonare candidati all'intervento chirurgico/trattamento endoscopico per l'individuazione precisa dei margini di resezione/trattamento;
- pazienti affetti da neoplasie a carico delle vie respiratorie superiori per escludere la presenza di lesioni sincrone a carico del tratto respiratorio inferiore;
- pazienti affetti da neoplasia polmonare già diagnosticata per escludere la presenza di lesioni sincrone;
- pazienti già sottoposti ad asportazione/trattamento endoscopico di lesioni a carico delle vie respiratorie per escludere la comparsa di lesioni metacrone (follow-up)⁷⁻⁹.

I risultati dei campionamenti in broncoscopia a fluorescenza devono essere interpretati nell'ambito del contesto clinico-radiologico e funzionale di ogni singolo paziente.

Si auspica che studi analitici del materiale recuperato possano contribuire a far luce sulla storia naturale della malattia.

Bibliografia

- 1 Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. *Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control*. J Natl Cancer Inst 2003;95:1276-99.
- 2 Saccomanno G, Archer VE, Auerbach O, et al. *Development of carcinoma of the lunga s reflected in exfoliated cells*. Cancer 1974;33:256-70.
- 3 Anderson GH, Boyes DA, Benedet JL, et al. *Organization and results of the cervical cytology screening programme in British Columbia, 1955-1985*. Br Med J 1988;296:975-8.

- 4 Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, et al. *Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps*. N Engl J Med 1993;328:901-6.
- 5 Nasiell M. *Metaplasia and atypical metaplasia in the bronchial epithelium: A histopathologic study*. Acta Cytol 1996;10:421-4.
- 6 Woolner LB, Fontana RS, Cortese DA, et al. *Roentgenographically occult lung cancer: pathologic findings and frequency of multicentricity during a 10-yr period*. Mayo Clin Proc 1984;59:453-66.
- 7 Banerjee AK, Rabbitts PH, George J. *Lung cancer * 3: Fluorescence bronchoscopy: clinical dilemmas and research opportunities*. Thorax 2003;58:266-71.
- 8 Herly L. *Studies in selective differentiation of tissues by means of filtered ultraviolet light*. Cancer Res 1943;1:227.
- 9 Patelli M, Paioli D, Trisolini. *On the matter of fluorescence bronchoscopy*. Monaldi Arch Chest Dis 2004;61:78-9.
- 10 Leonhard M. *New incoherent autofluorescence/fluorescence system for early detection of lung cancer*. Diagnost Therapeut Endoscopy 1999;5:71.
- 11 Lam S, Hung JY, Kenney SM, et al. *Detection of dysplasia and carcinoma in situ by ratio fluorometry*. Am Rev Respir Dis 1992;146:1458-61.
- 12 Qu J, MacAulay C, Lam S, et al. *Mechanisms of ratio fluorescence imaging of diseased tissue*. Society of Photo-optical Instrumentation Engineers 1995;2387:71.
- 13 Kato H, Cortese DA. *Early detection of lung cancer by means of hematoporphyrin derivative fluorescence and laser photoradiation*. Clin Chest Med 1985;6:237-53.
- 14 Herth FJ, Ernst A, Becker HD. *Autofluorescence bronchoscopy--a comparison of two systems (LIFE and D-Light)*. Respiration 2003;70:395-8.
- 15 Kennedy TC, Lam S, Hirsch FR. *Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer*. Oncologist 2001;6:257-62.
- 16 Lam S, MacAulay C, Hung J, et al. *Detection of dysplasia and carcinoma in situ by a lung imaging fluorescence endoscope (LIFE) device*. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:1035-40.
- 17 Lam S, MacAulay C, Le Riche, et al. *Early localisation of bronchogenic carcinoma*. Diagnost Therapeut Endoscopy 1994;1:75.
- 18 Weigel TL, Kosco PJ, Dacic S, et al. *Postoperative fluorescence bronchoscopic surveillance in non-small cell lung cancer patients*. Ann Thorac Surg 2001;71:967-70.
- 19 Lam S, Kennedy T, Unger M, et al. *Localization of bronchial intraepithelial neoplastic lesions by fluorescence bronchoscopy*. Chest 1998;113:696-702.
- 20 O'Neil KM, Johnson BE. *Lights flicker on fluorescence bronchoscopy in patients at risk of lung cancer*. J Natl Cancer Inst 1998;90:953-5.
- 21 Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, et al. *Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study*. J Natl Cancer Inst 2001;93:1385-91.
- 22 Lam S, MacAulay CE. *Endoscopic localization of preneoplastic lung lesions*. In: Martinet Y, Hirsch FR, et al, eds. *Clinical and biological basis of lung cancer prevention*. Basel, Switzerland: Birkhauser Verlag 1998, pp. 231-237.
- 23 Bota S, Auliac JB, Paris C, et al. *Follow-up of bronchial precancerous lesions and carcinoma in situ using fluorescence endoscopy*. Am J Respir Crit Care Med 2001;164:1688-93.
- 24 Auerbach O, Stou AP, Hammond EC, et al. *Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer*. N Engl J Med 1961;265:255-67.

ECOGRAFIA ENDOBRONCHIALE: EBUS

Daniele Grosso, Flavio Fois

U.O. di Pneumologia, Ospedale Bellaria, Azienda U.S.L., Bologna

Introduzione

L'ecografia endobronchiale è una procedura broncoscopica invasiva, classificata tra le tecniche di pneumologia interventistica e fa parte di quel gruppo di indagini definite *intraluminal sonography*, effettuate in organi cavi con trasduttori ecografici ad alta frequenza di dimensioni variabili ^{1,2}.

La denominazione che si è affermata nelle riviste scientifiche di lingua inglese per indicare l'ecografia endobronchiale è "EBUS" acronimo derivato da due differenti denominazioni, *endobronchial ultrasound* o *endobronchial ultrasonography* ³.

La tecnologia dell'ecografia endobronchiale si basa sulla introduzione nelle vie aeree, attraverso il canale operativo del broncoscopio flessibile, di sonde miniaturizzate, dotate di un pallone rigonfiabile con acqua interposto tra trasduttore e parete bronchiale, per assicurare l'accoppiamento sonoro fra sonda ecografia e parete bronchiale ^{4,6}.

Attualmente sono disponibili ecobroncoscopi con trasduttore, nei quali l'accoppiamento sonoro con le strutture anatomiche è garantito da un pallone e dal movimento della punta dell'ecobroncoscopio.

Tecnica

Acquisizione delle immagini

Le immagini ecografiche endobronchiali vengono acquisite con scansioni di tipo ra-

diale o lineare, a seconda dell'asse di scansione rispetto all'area esplorata (radiale a taglio della sezione bronchiale, lineare longitudinale lungo la struttura bronchiale) e sono in grado di evidenziare in tempo reale la struttura esplorata.

Nella scansione radiale, ottenuta con trasduttori rotanti a motore che inviano il fascio di ultrasuoni a 360°, si formano immagini circolari dell'area circostante, con asse trasversale alla sonda topograficamente confrontabili a quelle TC ed RNM in trachea e, in parte, nei bronchi principali ma non in quelli di ordine più periferico ⁷.

La scansione lineare, descrive la struttura ecografica di una sezione parallela all'asse dell'ecobroncoscopio, dal quale possono essere fatti avanzare nell'area di osservazione strumenti di prelievo (aghi da aspirazione), rendendo controllabili in real time le procedure interventistiche ⁸.

In base alle caratteristiche suddette gli strumenti ecografici endobronchiali basati sulla tecnica di scansione radiale vengono spesso definiti "diagnostici" mentre quelli basati sulla tecnica a scansione lineare vengono definiti "operativi", anche se tale distinzione, fondata su specifiche versatilità degli strumenti attuali, verrà probabilmente superata dallo sviluppo delle tecnologie.

Sonde ecografiche

Le sonde sono cateteri plastici nella cui pun-

ta è incorporato un trasduttore ecografico montato su un cavo speciale, necessario per i collegamenti elettrici e la trasmissione del moto rotatorio originato da un motore.

Le sonde adottano la frequenza di 20 MHz, che rappresenta un buon compromesso tra la profondità di scansione ottenibile con le basse frequenze e la definizione di immagine prossimale alla sonda che si ottiene con le alte frequenze ⁹.

Il movimento di rotazione a 360° del trasduttore consente di ottenere immagini radiali la cui profondità di scansione (distanza massima degli echi di ritorno intelligibili) varia da 1,5 a 2,5 cm, ma può raggiungere anche 5 cm. In condizioni ottimali ^{10 11}.

È disponibile anche una sonda a 30 MHz utilizzata in prevalenza per lo studio della parete bronchiale: per l'elevata frequenza ha un elevato potere di risoluzione e scarsa profondità di scansione acquisendo così immagini di superficie molto nitide.

Poiché l'aria è una pessima conduttrice di suoni, le sonde ecografiche nude producono buone immagini solo nei bronchi di diametro inferiore a 3 mm dove c'è un buon contatto tra il trasduttore e la parete bronchiale: nelle vie aeree di calibro superiore la presenza di aria non consente un buon accoppiamento sonoro tra trasduttore e parete bronchiale e le immagini vengono acquisite solo nei segmento dove c'è contatto trasduttore-parete toracica ¹².

Nelle vie aeree di diametro superiore a 3 mm, vengono utilizzate sonde munite di un palloncino ripieno di liquido in modo da garantire un buon contatto trasduttore-parete bronchiale; il palloncino, ancorato alla punta della sonda, viene riempito con soluzione fisiologica ed è presente un sistema di sganciamento dello stesso in caso di riempimento eccessivo che garantisce da scoppi e da rilascio di lattice nelle vie aeree. (Figg. 1-3).

Metodica di utilizzo delle minisonde

La sonda nuda ha un diametro (\emptyset) di 1,7 mm che raggiunge i 2,6 mm nel tipo che monta il catetere a pallone, richiedendo entrambe un canale operativo del broncoscopio di diametro superiore di almeno 0,2 mm a quello della minisonda.

La sonda ecografica, introdotta nel canale operativo del broncoscopio, viene orientata nei bronchi sotto il diretto controllo dell'ottica del broncoscopio, consentendo così l'esplorazione di tutti i segmenti polmonari periferici. Il movimento della sonda lungo i rami bronchiali consente di ottenere immagini dinamiche delle aree esplorate. Nei bronchi di diametro superiore a 2,5-3 mm l'accoppiamento e la visione possono essere migliorati spingendo la punta della sonda contro la parete bronchiale mediante la torsione della punta del broncoscopio, dal cui canale operativo deve sporgere di pochi millimetri ¹³.

Il diametro del pallone, prima che si azioni il sistema di sgancio, è c.a. 20 mm, sufficiente per ottenere immagini a 360° nei bronchi principali, mentre in trachea possono persistere settori non esplorabili, a livello della commissura tra parete cartilaginea e parete posteriore membranacea ^{14 15}. In tali casi, anche per limitare il tempo di ostruzione tracheale, si segue la medesima tecnica della sonda nuda, spingendo contro la parete bronchiale il pallone parzialmente gonfio, mediante la punta del broncoscopio ¹⁶. La sottile parete del pallone non modifica l'immagine e le dimensioni della parete bronchiale ¹⁷, ma in caso di lesioni aggettanti nel bronco si deve considerare la deformazione che comprime le lesioni all'interno della parete.

Ecobroncoscopi

Nei primi anni '90, accanto alle minisonde, sono stati progettati e sperimentati broncoscopi dotati di trasduttori fissi ecografici puntali a scansione radiale o lineare ¹⁷.

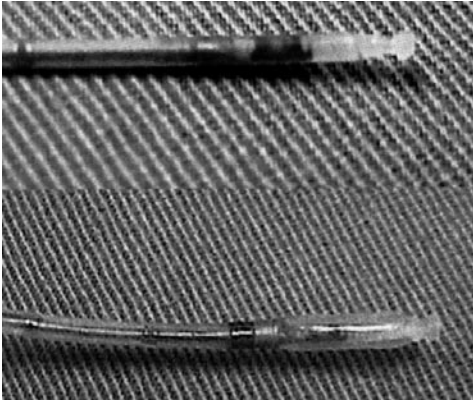


Figura 1. Struttura schematica della sonda ecografica nuda (\varnothing 1,7 mm) dotata di sistema di agancio per il catetere a pallone (\varnothing complessivo 2,6 mm) (per gentile concessione di Olympus Company Italia).

Ecobroncoscopio a scansione radiale meccanica

L'ecoendoscopio a scansione radiale meccanica ha un trasduttore puntale da 20 MHz, meccanicamente rotante.

Poiché, nella struttura attuale, il canale operativo sbocca sulla punta dello strumento, fuori dell'area di scansione ecografica ed ha un diametro di 1,2 mm, inadatto all'utilizzo di aghi, lo strumento ha un utilizzo prevalentemente diagnostico, con una profondità di scansione attorno ai 5 cm, assicurata dalla maggior potenza del trasduttore, più grosso di quelli delle minisonde, ed una buona definizione delle lesioni di superficie.

La manovrabilità della punta consente di orientare il trasduttore molto bene sulla parete bronchiale e ciò riduce di molto la necessità di un cuscinio d'acqua attorno al trasduttore, cosicché lo strumento è ottimo per lo studio della trachea e dei grossi bronchi, senza particolari necessità di ostruire le vie aeree con il pallone^{9 18} (Figg. 4, 5).

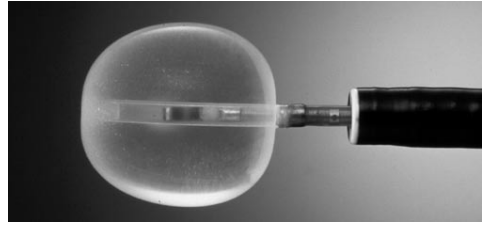


Figura 2. Sonda ecografia con pallone gonfiato.

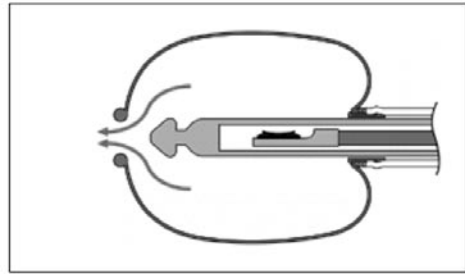
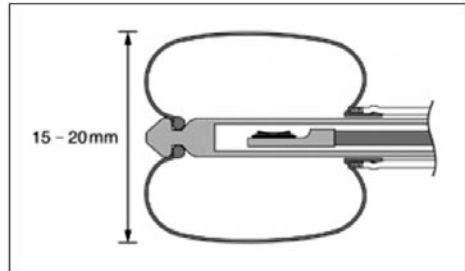


Figura 3. Schema di sganciamento del pallone dalla sonda in caso di iperinflazione.

Quando lo strumento (\varnothing 6,2 mm) viene usato in anestesia locale, è opportuno mantenere il pallone in pressione negativa e gonfiarlo solo per necessità di scansione ecografica, evitando sovrappressioni e manovre di strisciamento forzato contro la parete bronchiale, che possono causare lo sganciamento del pallone e la necessità di riaggancio che richiede l'estrazione e la reintroduzione dello strumento nelle vie aeree, operazione sgradevole per il paziente conscio.

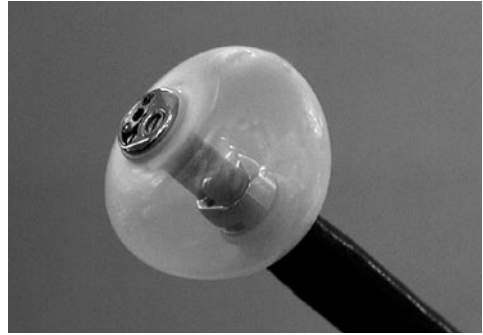


Figure 4 e 5. Struttura puntale dell'ecobroncoscopio radiale (Fig. 4) e con il pallone rigonfiato contenente il trasduttore rotante (Fig. 5) (per gentile concessione di Olympus Company Italia).

Ecobroncoscopio a scansione lineare elettronica

L'ecoendoscopio lineare è dotato in punta di un multi-trasduttore ricurvo (convex), a scansione elettronica, operante a frequenza di 7,5 MHz, che consente di esplorare l'area circostante la parete bronchiale fino alla profondità di alcuni centimetri, in genere oltre i 5 cm, ma con una definizione di superficie limitata alla parete cartilaginea.

L'area di scansione lineare (50°, parallela all'asse dello strumento e obliqua in avanti) è anteriore alle ottiche e soprattutto al canale operativo di 2,2 mm, obliquo a 20°, dal quale un ago di 22 gauge dotato di un sistema di regolazione della profondità di prelievo, può essere orientato in controllo ecoscopico nell'area di scansione, cosa che fa definire "operativo" lo strumento.

Il diametro puntale dello strumento (6,9 mm) consente l'introduzione per via nasale o orale in anestesia locale, con alcune difficoltà di orientamento e manovra, in particolare nel passaggio attraverso le corde vocali, dovute all'obliquità a 35° dell'asse ottico ed alla rigidità della parte distale contenente il trasduttore^{8 19}.

La pressione e la rotazione della punta contro la parete bronchiale, spesso senza ricorrere al pallone montato attorno al trasduttore convex e rifornito di acqua attraverso un ca-

nale dedicato, consentono di solito un buon accoppiamento sonoro.

Il sistema dispone di una funzione color-doppler che consente di visualizzare la vascolarizzazione delle aree esplorate.

Dal punto di vista endoscopico la struttura ottica è un ibrido con immagine raccolta e condotta da un sistema fibroscopico ad un chip elettronico che genera una buona qualità di visione sia per l'orientamento che per l'esplorazione endoscopica. (Figg. 6, 7).

Indicazioni e controindicazioni

Le principali indicazioni dell'EBUS sono:

- identificazione e aspirazione di linfonodi ilari e mediastinici a contatto con la parete delle vie aeree;
- guida alla biopsia transbronchiale di lesioni polmonari periferiche;
- differenziare la compressione dall'infiltrazione di parete da parte di tumori delle vie aeree centrali e stabilire la profondità dell'invasione^{20 21}.

Molte applicazioni dell'EBUS possono essere sviluppate per il management del cancro del polmone in situ o in fase precoce intraparietale, soprattutto come guida alla terapia fotodinamica ed alla brachiterapia.

L'EBUS consente di determinare la sede e la penetrazione della massa tumorale, di valutare l'estensione delle stenosi nelle vie aeree centrali e di scegliere il trattamento più corretto

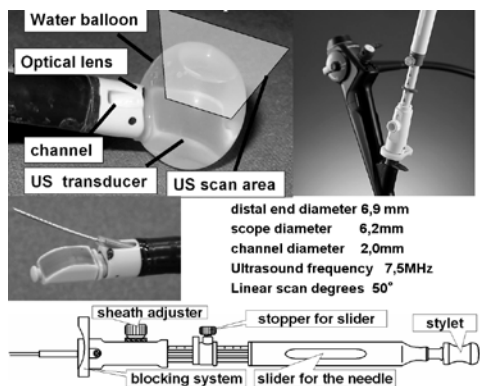


Figura 6. Componenti dell'ecoendoscopio lineare: in alto a dx ed in basso struttura e schema delle regolazioni dell'ago.

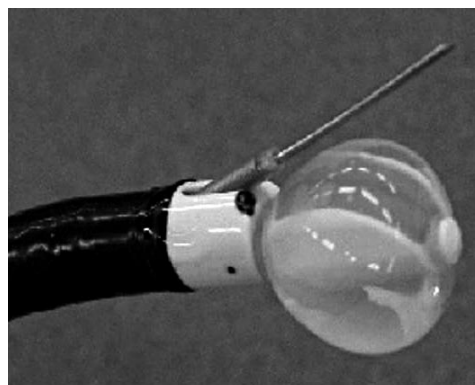


Figura 7. Ecoendoscopio lineare con visualizzazione della fuoriuscita dell'ago rispetto al trasduttore ecografico con pallone gonfiato (per gentile concessione di Olympus Italia).

(laser o protesi) ed è in grado di modificare o guidare la terapia nel 43% dei casi ^{4 22-24}.

L'impiego della scansione lineare permette il controllo real time delle operazioni interventistiche, agevolate dal fatto che, mentre i vasi nella tecnica radiale sono strutture anecogene, la funzione doppler del lineare consente di differenziarli dai linfonodi ^{8 19}.

Le controindicazioni all'EBUS sono le quelle alla broncoscopia; particolare attenzione viene posta alla ventilazione ed alla ossigenazione durante manovre occlusive o invasive.

Analisi ed utilizzo delle immagini ecografiche endobronchiali

La prima sistematizzazione metodologica e delle immagini è stata opera del gruppo di Heidelberg (nella seconda metà degli anni '90 Becker ha pubblicato un cd interattivo sull'EBUS) e del gruppo di Hiroshima (Kurimoto ha pubblicato un atlante in lingua giapponese di ecografia endobronchiale).

Lo studio sistematico richiede la registrazione completa dell'indagine ed è necessario disporre simultaneamente sullo schermo sia dell'immagine endoscopica che di quella ecografica, per potere rivedere e discutere le immagini più significative ¹⁵.

Applicazioni

Orientamento anatomico nell'albero bronchiale

L'anatomia delle strutture mediastiniche, i numerosi artefatti da difettoso accoppiamento sonoro e le alterazione del moto rotatorio della sonda, causati dagli atti respiratori, dalle pulsazioni cardiache e dalle compressioni della sonda contro le pareti dell'albero bronchiale rendono difficile l'orientamento anatomico ecografico endobronchiale. Per orientarsi durante l'EBUS è necessario conoscere gli aspetti ecografici delle strutture anatomiche. La struttura più facile da riconoscere è la parete tracheobronchiale cartilaginea o non cartilaginea, simile in tutti i distretti (Fig. 8). Una volta individuata la parete tracheobronchiale e ottenuto un buon accoppiamento sonoro, bisogna ricercare punti di reperi anatomici riconoscibili e dotati di posizione fissa rispetto all'alberotracheobronchiale.

Il più evidente punto di reperi è l'esofago che decorre dietro la trachea, da destra verso l'imbocco del bronco principale sinistro (Fig. 9).

La scansione ecografica eseguita all'imbocco del bronco principale sinistro mostra

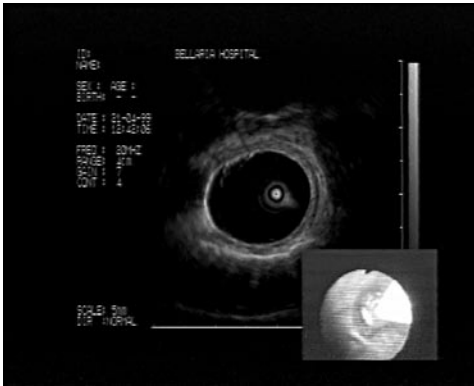


Figura 8. Immagine ecografica del bronco principale destro ottenuta con la sonda a pallone (nel riquadro piccolo l'immagine endoscopica in bianco e nero) che nel suo lato destro (ore 3-5) consente di distinguere in modo chiaro la struttura eptalaminare della parte cartilaginea.

posteriormente l'esofago (struttura ovoidale o a tubo schiacciato, con doppia parete di aspetto laminare, spesso con echi interni iperecogeni, causati da contenuto aereo), e anteriormente i rami destro e sinistro dell'arteria polmonare, a destra il linfonodo della stazione 7, lateralmente a sinistra l'aorta discendente e, a volte nella medesima scansione, il linfonodo della stazione 4L.

Nel tratto medio-terminale del bronco principale sinistro si possono riconoscere l'atrio sinistro e la valvola mitrale. Dalla parete superiore del bronco principale sinistro e dal bronco apicale del lobo superiore sinistro si può esplorare la finestra aortopolmonare.

All'imbocco del bronco principale destro e dell'ultimo tratto della trachea il punto di reperi principale è la vena azygos che taglia lateralmente l'angolo tracheobronchiale destro e si continua più anteriormente con la vena cava superiore (Fig. 10). Davanti al bronco principale destro si trovano il tronco comune ed il ramo di destra dell'arteria polmonare, la radice aortica e la vena cava superiore. Nel bronco intermedio si visualiz-

zano l'arteria polmonare destra, tangente a tutta la sua parete anteriore, e medialmente le strutture pulsanti dell'atrio ed i linfonodi delle stazioni 10 e 11⁹. Le strutture linfonodali hanno forma e densità diversa in relazione alla presenza o meno di patologia ma comunque sono ben differenziabili dalle strutture vascolari, che appaiono nettamente ipoecogene e spesso animate da pulsazioni dirette.

Studio della parete tracheobronchiale

Nelle vie aeree centrali Becker³ ha individuato una struttura ecografica a sette strati: 4 strati iperecogeni e 3 ipoecogeni alternati. Lo strato interno iperecogeno, che guarda il lume bronchiale, ha una riflessione intensa poiché l'eco è prodotto dalla parete del pallone e dalla mucosa. La sottomucosa è il successivo strato ipoecogeno, mentre i tre strati successivi descrivono la struttura trilaminare della cartilagine, con uno strato interno ipoecogeno circondato da due strati iperecogeni, il pericondrio e l'endocondrio. La parete esterna dei bronchi cartilaginei è costituita dagli ultimi due strati: l'interno ipoecogeno, costituito da tessuto connettivo, e l'esterno iperecogeno costituito dall'avventizia. I due strati più esterni possono non essere riconoscibili, utilizzando sonde con bassa risoluzione, poiché sono mascherati dall'intenso segnale del pericondrio. Nei bronchi di piccolo calibro, senza cartilagine, la struttura diventa trilaminare³⁸.

Kurimoto descrive i primi 5 strati e ritiene i 7 strati visibili solo in alcune condizioni¹⁴, Baba ne prevede solo 6²⁵; tutti concordano che gli strati cartilaginei sono tre e che nei bronchi di piccolo calibro, senza cartilagine, la struttura è trilaminare.

Il reperi anatomico ecografico dell'integrità strutturale della parete è rappresentato dalla struttura a tre strati della cartilagine; esso rappresenta l'indicatore più appropriato per definire la penetranza delle lesioni *early* e scegliere la modalità terapeutica.

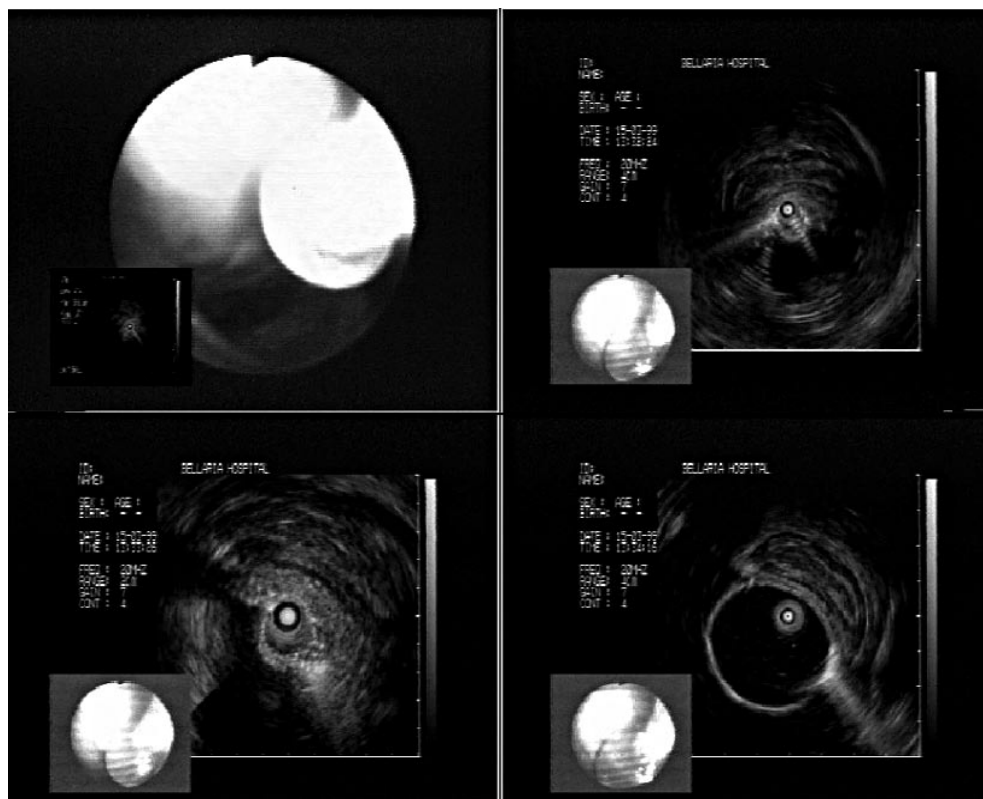


Figura 9. Nel riquadro endoscopico (in alto a destra) si osserva la sonda a pallone, semigonfia, appoggiata sulla parete posteriore dell'ultimo tratto della trachea, davanti alla carena (l'immagine si ripete nel piccolo riquadro in bianco e nero contenuto nelle tre immagini ecografiche); nelle immagini ecografiche si rileva, in corrispondenza della sonda a pallone (gonfio nell'immagine in basso a destra e sgonfio nelle altre due), una struttura a salsiccia, plurilaminare (9-10 strati), costituita dalle pareti dell'esofago, l'una compressa contro l'altra.

Mentre la broncoscopia a luce bianca o ad autofluorescenza possono sottostimare l'estensione sottomucosa della neoplasia l'EBUS è in grado di modificare il management delle lesioni e di verificare gli esiti dei trattamenti, con accuratezza superiore alla TC. L'EBUS è l'unico metodo di stadiazione locale delle neoplasie bronchiali che può selezionare candidati appropriati alla terapia locale (fotodinamica e brachiterapia), con risultati confortati dal riscontro chirurgico sperimentale (Fig. 11) ^{3 9 24 26}.

La sonda che consente maggiore definizione di parete è quella a 30 MHz ²⁷.

L'EBUS nella stadiazione dei linfonodi mediastinici

I linfonodi mediastinici sono stati descritti in EBUS come strutture ipoeoiche ben marginate, generalmente ovoidali ma anche rotonde, con un centro ipocogeno, ben individuabili fino a 3-4 millimetri di diametro ¹⁵ (Fig. 12).

I criteri ecografici di invasione metastatica dei linfonodi mediastinici, per prima valutati in campo gastroenterologico nella stadiazione del carcinoma esofageo, sono il diametro maggiore di 10 mm, la forma rotonda, i margini ben demarcati, un'eco centrale

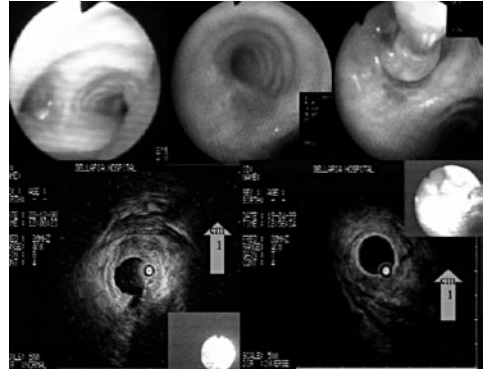
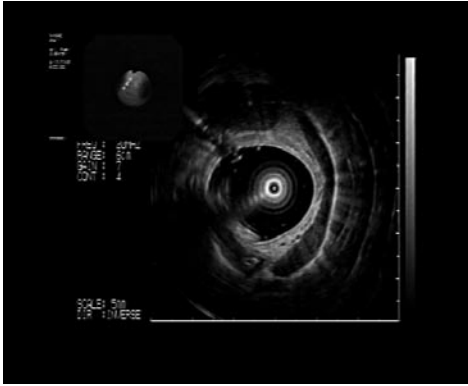
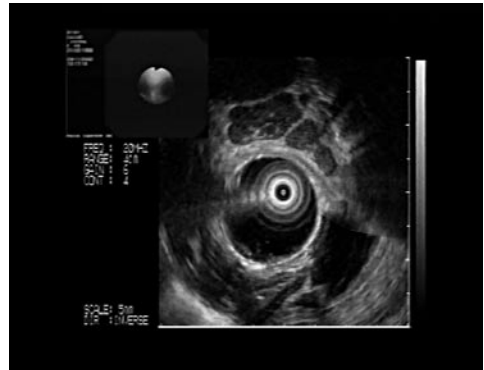
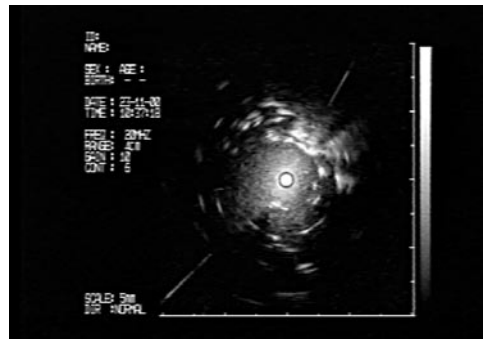


Figura 10. Immagine ecografica dell'ultimo tratto della trachea (ecobroncoscopio radiale), in affacciamento alla carena tracheale (la cui faccia destra si intravede nel riquadro endoscopico in bianco e nero, in alto a destra); in alto a ore 11-1 si osserva la massa rotonda ed omogeneamente ipoecogena del linfonodo di sede 4 destra; lateralmente a destra (ore 2-6) si osserva una lunga immagine canalicolare, con parete iperecogena e contenuto sostanzialmente ipo-anecogeno, che è la vena azygos; il vaso è a contatto con la parete destra della trachea che, nel tratto di ore 2-3 è finemente eptalaminare (tratto cartilagineo).



omogenea ed ipoecogena, mentre orientano verso la non malignità la forma allungata o triangolare, la disomogeneità e l'iperecogenicità con confini indistinti²⁸. L'indicatore di malignità più preciso è l'ipocogenicità centrale, seguito da margini, forma e dimensioni.

La presenza di tutti i fattori predittivi in un solo linfonodo è assai indicativa per la presenza di metastasi, mentre in assenza di tutti i fattori solo il 20% di linfonodi è metastatico. Poiché tuttavia il riscontro varia tra operatori diversi e talvolta anche nello stesso osservatore e dipende inoltre dalle regolazioni degli strumenti, nessun parametro è predittivo di invasione maligna, anche con analisi computerizzata delle immagini²⁹ e l'aspirazione con ago del linfonodo è la scelta per lo studio dell'invasione linfonodale³⁰.



L'agoaspirato transbronchiale ecoguidato attraverso la parete esofagea (EUS-FNA) è stato la prima forma di supporto ecografico in caso di TBNA non diagnostica nel tumore del polmone³¹, è considerato il metodo di scelta a livello della finestra aorto-polmonare ed in regione sottocarenale, nella diagnosi di adenopatie ecograficamente sospette di diametro inferiore ad un centimetro³² ed è un avanzamento dei metodi di stadiazione delle neoplasie polmonari, complementare alla mediastinoscopia ed alla toracotomia diagnostica ma molto più economico, in grado di risparmiare interventi chirurgici inutili³³. Mentre nell'esofago, organo elastico e modificabile con le manovre endoscopiche, è difficile localizzare le adenopatie mediastiniche con la semplice misurazione della distanza tra la punta del gastroscopio e l'arcata dentale, l'agoaspirato transbronchiale (TBNA) può essere effettuato con buoni risultati anche senza guida ecografica in tempo reale, perché la fissità dei linfonodi rispetto alla parete tracheale, con numerosi punti di repere, come cartilagini, speroni, biforcazioni consente di eseguire con facilità la TBNA, basandosi semplicemente sulle immagini della TAC³⁴.

La TBNA guidata sulla base del controllo previo delle immagini TAC può consentire sensibilità fino al 95% nei linfonodi di diametro maggiore di 15 mm³⁵; in una metanalisi di 910 casi (al 70% neoplastici) la sensibilità globale per la rilevazione di metastasi da cancro del polmone si colloca al 76%, con specificità al 96% e valore predittivo negativo a 71%, a causa dei falsi negativi³⁶. Lo studio EBUS prima della TBNA migliora la resa diagnostica soprattutto nelle sedi difficili (escluso linfonodo 7 e 4R) con accuratezza che arriva a superare l'80%, riducendo il numero di biopsie chirurgiche non necessarie^{36 37}.

Il confronto randomizzato tra TBNA eseguita con tecnica tradizionale e dopo EBUS mostra nella sede 7 una sensibilità del 74%

per la tecnica tradizionale e 86% per la tecnica con EBUS, ma nelle sedi linfonodali più complesse il confronto è 58% vs. 84%³⁸.

La tecnica di rilevazione dei linfonodi mediastinici, in particolare nelle sedi nelle quali è possibile operare con il pallone rigonfiato in posizione fissa rispetto alle pareti, si compone di due fasi:

- rilevazione del linfonodo e di orientamento spaziale dell'immagine;
- individuazione della sede di effettuazione della TBNA.

Nella tecnica con pallone il prelievo è successivo alla localizzazione EBUS, poiché sia la minisonda che l'ago transbronchiale utilizzano il medesimo canale operativo.

Nella fase di rilevazione si deve avvicinare l'ottica del broncoscopio alla parete del pallone gonfio, fino a vedere, in trasparenza e con il riferimento del trasduttore rotante, il punto della parete che corrisponde all'immagine ecografica linfonodale sottostante, eventualmente identificando visivamente la sede parietale (aspetti cromatici della mucosa, orifizi ghiandolari, disegno delle cartilagini e dell'impalcatura di sostegno mesenchimale della parete) dove infiggere l'ago.

Con l'utilizzo dell'ecoendoscopia lineare individuato l'immagine linfonodale si introduce l'ago controllando ecograficamente la sua progressione all'interno della struttura linfoghiandolare (Fig. 13). In un gruppo di 502 pazienti, con TC positiva per adenopatie ilo-mediastiniche di diametro superiori ad un centimetro, l'EBUS-TBNA con ecoendoscopia ha mostrato una sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica nel distinguere linfonodi maligni da quelli benigni rispettivamente del 95,7%, 100% e 97,1%³⁹.

EBUS nelle lesioni periferiche

In condizioni di normalità il parenchima polmonare che circonda le strutture bronchiali ha un aspetto ecografico a "cielo stellato", dovuto agli spot iperecogeni del contenuto aereo alveolare; i polmoni enfisematosi

hanno un aspetto iperecogeno granulare più diradato e grossolano ed i polmoni fibrotici hanno una irregolare e grossolana combinazione di aspetti iperecogeni ed ipoecogeni⁴⁰.

Ecograficamente i noduli polmonari maligni hanno margini ben definiti dovuti al contatto con zone atelettasiche e in alcuni casi l'immagine della neoplasia è circondata da un'area ipo-aneocogena dovuta a necrosi tissutale^{15 24}; la struttura interna è eterogeneamente ipoecogena e manca un broncogramma aereo⁴¹.

Nel 25-30% dei casi il tumore polmonare si presenta come nodulo periferico, in questi casi la modalità diagnostica più utilizzata è la biopsia transbronchiale sotto guida fluoroscopica^{42 43}.

L'ecografia offre una valida alternativa al metodo fluoroscopico per prelevare da lesioni polmonari periferiche con 80% di prelievi diagnostici vs. 76%⁶⁰, in un confronto randomizzato, e si rileva che, pur in presenza di un'accuratezza totale del 76%, l'osservazione della sonda direttamente all'interno della lesione incrementa l'accuratezza al 100%⁴⁴. Utilizzando una sonda nuda (diametro 1,4 mm.) contenuta in un catetere guida inseribile in un canale bioptico di 2,8 mm in 150 casi si ottenne diagnosi nel 77%. Se la sonda era entro alla lesione l'accuratezza fu 87% e cadde a 42% se la sonda era adiacente. I risultati erano simili indipendentemente dal diametro del nodulo⁴⁵.

Alcuni studi hanno analizzato la sensibilità e specificità dei tre principali segni ecografici di malignità: margini continui, assenza o scarso broncogramma aereo e ecogenicità eterogenea; l'assenza di broncogramma aereo è il più sensibile (91,9%) ma anche meno specifico (62,4%) segno di malignità; la presenza di margini continui e ben definiti è, al contrario, dotato di notevole specificità (93,1%) ma bassa sensibilità (27,6%); il pattern di ecogenicità eterogenea ha valori intermedi di sensibilità e specificità. Il valore

predittivo positivo per malignità di una lesione con almeno due dei tre segni ecografici menzionati è dell'89,2%⁴⁶.

Conclusioni

Molte patologie dell'apparato respiratorio coinvolgono la parete della trachea e dei bronchi o si sviluppano nel parenchima polmonare; poiché la visione dell'endoscopista è limitata al lume delle vie aeree la visione delle patologie che si sviluppano al di fuori di queste è solo indiretta e limitata. Pertanto è essenziale allargare la visione endoscopica anche al di fuori delle vie aeree⁴⁷. L'EBUS, introdotta nella pratica broncoscopia nel 1999, ha allargato la visione broncoscopia e aumentato le possibilità diagnostiche delle patologie polmonari, bronchiali e mediastiniche.

Attualmente sono disponibili sul mercato minisonde a scansione radiale che, introdotte attraverso il canale operativo di un normale broncoscopio flessibile, consentono la valutazione e la biopsia di lesioni polmonari periferiche, affacciate a bronchi di diametro attorno ai 2 mm; se queste sonde sono dotate di palloncino, anche in bronchi di maggior diametro sono consentiti lo studio delle pareti tracheo-bronchiale e l'individuazione di adenopatie a contatto con le vie aeree; dal 2005 è disponibile l'ecoendoscopio lineare che consente, in tempo reale, l'individuazione e l'agoaspirazione di linfonodi ilo-mediastinici, indipendentemente dalle dimensioni e fino ad una distanza di 5-6 cm dalla parete tracheo-bronchiale.

Bibliografia

- 1 ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* 2002;19:356-73.
- 2 Ernst A, Silvestri GA, Jhonstone D. *Interventional Pulmonary Procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians*. *Chest* 2003;123:1693-1717.
- 3 Becker HD, Lam S. *Future diagnostic procedures*. *Chest Surg Clin N Am* 1996;6:363-80.

- 4 Hurther T, Hanrath P. *Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results*. Thorax 1992;47:565-67.
- 5 Goldberg BB, Steiner RM, Liu JB, et al. *US-assisted bronchoscopy with use of miniature transducer-containing catheters*. Radiology 1994;190:233-7.
- 6 Falcone F, Fois F, Grosso D. *Endobronchial ultrasound*. Respiration 2003;70:179-94.
- 7 Becker HD. *Endobronchialer Ultraschall. Eine neue perspektive in der bronchologie*. Ultraschall Med 1996;17:106-12.
- 8 Yasafuku 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.
- 9 Herth F, Becker HD. *Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum*. Monaldi Arch Chest Dis 2000;55:36-44.
- 10 Hurther T, Hanrath P. *Endobronchial sonography: feasibility and preliminary results*. Thorax 1992;47:565-7.
- 11 Herth F, Becker HD, Manegold C, et al. *Endobronchial ultrasound (EBUS): assessment of a new diagnostic tool in bronchoscopy for staging of lung cancer*. Onkologie 2001;24:151-4.
- 12 Falcone F. *Endobronchial sonography in fiberoptic bronchoscopy*. Eur Respir J 1998;12(Suppl 28):133s.
- 13 Goldberg BB, Steiner RM, Liu JB, et al. *US-assisted bronchoscopy with use of miniature transducer-containing catheters*. Radiology 1994;190:233-7.
- 14 Kurimoto N, Murayama M, Kohama Y, et al. *Clinical application of endobronchial ultrasound in the diagnosis of bronchial and peri-bronchial diseases*. Jpn J Clin Radiol 1997;42:143-50.
- 15 Falcone F, Fois F, Patelli M, et al. *Feasibility of endobronchial sonography (EBUS): preliminary results in Italian experience*. In: Yoshimura H, ed. *Bronchology and Broncho-oesofagology: State of the Art*. Oxford: Elsevier Science 2001, pp. 905-908.
- 16 Shaw TJ, Wakely SL, Peebles CR, et al. *Endobronchial ultrasound to assess airway wall thickening: validation in vitro and in vivo*. Eur Respir J 2004;23:813-7.
- 17 Ono R, Seumasu K, Matsunaka T. *Bronchoscopic ultrasonography for the diagnosis of lung cancer*. Jpn J Clin Oncol 1993;23:34-40.
- 18 Falcone F, Fois F, Grosso D, et al. *Preliminary experience with a new mechanical radial echofiberscope*. Eur Respir J 2003;22(Suppl. 45):206s.
- 19 Falcone F, Fois F, Grosso D, et al. *Real time endobronchial ultrasound assisted fine needle aspiration in mediastinal lymph nodes*. Eur Respir J 2004;22(Suppl. 48).
- 20 Herth FJ, Eberhard R, Vilmann P, et al. *Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes*. Thorax 2006;61:795-8.
- 21 Herth FJ, Ernst A, Shultz M, et al. *Endobronchial ultrasound reliably differentiates between airway infiltration and compression by tumour*. Chest 2003;123:458-62.
- 22 Kurimoto N, Murayama M, Kohama Y, et al. *Clinical application of endobronchial ultrasound in the diagnosis of bronchial and peri-bronchial diseases*. Jpn J Clin Radiol 1997;42:143-50.
- 23 Kurimoto N, Murayama M, Kohama Y, et al. *Clinical application of endobronchial ultrasound in the diagnosis of bronchial and peri-bronchial diseases*. Jpn J Clin Radiol 1997;42:143-50.
- 24 Becker HD, Herth F. *Why endobronchial ultrasound (EBUS) will be an indispensable tool for bronchoscopy*. J Bronchol 2001;9:146-51.
- 25 Baba M, Sekine Y, Suzuki M, et al. *Correlation between endobronchial ultrasonography (EBUS) images and histologic findings in normal and tumour-invaded bronchial wall*. Lung Cancer 2002;35:65-71.
- 26 Tanaka F, Muro K, Yamasaki S, et al. *Evaluation of tracheo-bronchial wall invasion using transbronchial ultrasonography (TBUS)*. Eur J Cardiothor Surg 2000;17:570-4.
- 27 Nakamura Y, Endo C, Sato M, et al. *A new technique for endobronchial ultrasonography and comparison of two ultrasonic probes. Analysis with a plot profile of the image analysis software NIH image*. Chest 2004;126:192-7.
- 28 Kondo D, Imaizumi M, Abe T, et al. *Endoscopic ultrasound examination for mediastinal lymph node metastases of lung cancer*. Chest 1990;98:586-93.

- ²⁹ Loren DE, Seghal CM, Ginsberg GG, et al. *Computer-assisted analysis of lymph nodes detected by EUS in patients with esophageal carcinoma*. *Gastrointest Endosc* 2002;56:742-6.
- ³⁰ Bhutani MS, Haves RH, Hoffman BJ. *A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion*. *Gastrointest Endosc* 1997;45:474-9.
- ³¹ Pedersen BH, Vilmann P, Folke K, et al. *Endoscopic ultrasonography and real-time guided fine-needle aspiration biopsy of solid lesions of the mediastinum suspected of malignancy*. *Chest* 1996;110:539-44.
- ³² Fritscher-Ravens A, Sohendra N, Shirrow L, et al. *Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer*. *Chest* 2000;117:339-45.
- ³³ Catalano MF, Nayar R, Gress F, et al. *EUS-guided fine needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy of unknown etiology*. *Gastrointest Endosc* 2002;55:863-9.
- ³⁴ Wang KP, Terry B. *Transbronchial needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma*. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:344-7.
- ³⁵ Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, et al. *The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:601-7.
- ³⁶ Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. *Invasive staging on non-small cell lung cancer. A review of the current evidence*. *Chest* 2003;123:157s-166s.
- ³⁷ Herth FJ, Becker HD, Ernst A. *Ultrasound-guided transbronchial needle aspiration*. *Chest* 2003;123:604-7.
- ³⁸ Herth f, Hecker E, Hoffmann H, et al. *Endobronchial ultrasound for local tumour and lymph node staging in patients with centrally growing lung cancer*. *Endobronchialer Ultraschall* 2002;23:251-5.
- ³⁹ Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. *Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes*. *Thorax* 2006;61:795-8.
- ⁴⁰ Omori S, Takiguchi Y, Hiroshima K, et al. *Peripheral pulmonary diseases: evaluation with endobronchial US. Initial experience*. *Radiology* 2002;224:603-8.
- ⁴¹ Kurimoto N, Murayama M, Yoshioka S, et al. *Analysis of the internal structure of peripheral pulmonary lesions using endobronchial ultrasonography*. *Chest* 2002;122:1887-94.
- ⁴² Schreiber G, McCrory DC. *Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence*. *Chest* 2003;123(Suppl):115S-128S.
- ⁴³ Zavala DC. *Diagnostic fiberoptic bronchoscopy: techniques and results of biopsy in 600 patients*. *Chest* 1975;68:12-9.
- ⁴⁴ Shirakawa T, Imamura F, Hamamoto J, et al. *Usefulness of endobronchial ultrasonography for transbronchial lung biopsies of peripheral lung lesions*. *Respiration* 2004;71:260-8.
- ⁴⁵ Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. *Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically*. *Chest* 2004;126:959-65.
- ⁴⁶ Kuo CH, Lin SM, Chen HC, et al. *Diagnosis of peripheral lung cancer with three echoic features via endobronchial ultrasound*. *Chest* 2007;132:922-9.
- ⁴⁷ Herth FJ, Eberhardt R. *Actual role of endobronchial ultrasound (EBUS)*. *Eur Radiol* 2007;17:1806-12.

TBNA E MODALITÀ DI ESECUZIONE

Rocco Trisolini

U. O. di Endoscopia Toracica e Pneumologia, Ospedale Maggiore, Bologna

Introduzione e cenni storici

La diagnostica broncoscopia è stata rivoluzionata negli ultimi venticinque anni dalla diffusione dell'uso della agoaspirazione/biopsia transtracheobronchiale (TBNA). La TBNA è una procedura broncoscopica di prelievo minimamente invasiva caratterizzata da un basso costo e da una bassa percentuale di complicanze. Essa è inoltre molto versatile potendo essere usata per campionare lesioni mediastiniche, sottomucose, peribronchiali e lesioni polmonari periferiche.

Reports inerenti il tentativo di campionare linfonodi mediastinici per via endoscopica risalgono agli anni '40 quando Schieppati descrisse la prima TBNA, eseguita su un linfonodo sottocarenale in corso di broncoscopia rigida¹². Nelle tre decadi successive, occasionali ulteriori descrizioni dell'esperienza di gruppi sia europei che nord-americani sull'uso della TBNA possono essere reperite in letteratura medica³⁻⁷, ma la procedura non guadagnò una popolarità significativa ed una diffusione consistente, verosimilmente a causa delle difficoltà connesse all'uso del broncoscopio rigido (discomfort per il paziente e bisogno di anestesia generale; mancanza di training adeguato sull'uso dello strumento rigido tra gli pneumologi), ed al contemporaneo sviluppo e messa a punto di tecniche chirurgiche di approccio al mediastino efficaci

e piuttosto sicure, come mediastinoscopia e mediastinotomia⁸.

Il padre della TBNA moderna è Ko Pen Wang il quale, non a conoscenza delle esperienze appena citate, eseguì nel 1978 aspirazioni da 5 linfonodi paratracheali in corso di broncoscopia rigida utilizzando un ago da varici esofagee⁹. Incoraggiato dai risultati conseguiti e dalla assenza di sanguinamento significativo, complicanza particolarmente temuta all'inizio, Wang intuì la potenziale applicabilità della metodica alla broncoscopia flessibile ed iniziò a lavorare al tentativo di sviluppo di aghi flessibili monouso. Il primo ago dedicato per l'uso con il broncoscopio flessibile fu reso disponibile nel 1983¹⁰, e fu di seguito modificato per consentire una migliore protezione dell'endoscopio dalla lacerazione del canale operativo¹¹ ed una migliore capacità di suzione¹². Il primo ago per prelievi istologici utilizzabile con il broncoscopio flessibile fu reso disponibile nel 1985¹³ e fu di seguito migliorato per superare sostanzialmente gli stessi problemi verificatisi con l'uso dei primi aghi per prelievi citologici¹⁴.

Attrezzatura, tecnica e gestione dei campioni

Esiste sul mercato un gran numero di aghi per TBNA di diversa marca e calibro (da 18 a

22 gauge), ma lo spirito costruttivo della gran parte di essi è simile. Il device da TBNA consta fondamentalmente delle seguenti parti: 1) un ago metallico retrattile, con punta distale affilata, connesso ad un catetere flessibile che è ospitato in una guaina esterna entro cui sia l'ago che il catetere possono essere ritirati; 2) una struttura prossimale di controllo che consente di manipolare l'ago e che è dotata di una porta laterale attraverso la quale può essere applicata la suzione¹⁵. L'ago da TBNA per campioni citologici al momento più usato ha un calibro 22-gauge ed una lunghezza di 13 mm. Il device per campioni istologici più usato, invece, consta di un ago esterno con punta piatta con calibro 19-gauge e lunghezza di 15 mm, e di un ago interno con punta affilata con calibro 21-gauge e lunghezza di 13 mm; l'ago interno funge sostanzialmente da trocar aiutando l'ago esterno a scivolare attraverso l'incisione senza tapparsi di materiale proveniente dalla mucosa tracheale o bronchiale attraversata.

La TBNA standard è sostanzialmente una procedura "cieca" in quanto il linfonodo da campionare non può essere visualizzato direttamente dall'operatore ed il sito di aspirazione sulla parete delle vie aeree viene scelto sulla base della conoscenza di punti di repere sulla parete tracheobronchiale e sulla base dei dati ricavabili da un esame TC con mezzo di contrasto^{10,15}. Nell'ultima decade, lo sviluppo e soprattutto l'affinamento delle metodiche di imaging, specie ecografia e fluoroscopia-TC, hanno portato all'integrazione di tali metodiche con la TBNA al fine di migliorare il rendimento diagnostico della metodica, ma finora nessuna di queste tecniche ha mostrato chiaramente di poter raggiungere questo scopo con un buon rapporto costo-beneficio. L'EBUS consente la visualizzazione di adenopatie ilari e mediastiniche attraverso una sonda ultrasonica che viene fatta passare attraverso il canale operativo del broncoscopio, ma non garantisce una guida in tempo

reale per la TBNA in quanto la sonda deve essere rimossa dal broncoscopio per consentire all'ago da TBNA di essere portato nelle vie aeree¹⁶. Molto di recente è stato sviluppato e reso disponibile uno strumento ecografico dedicato alla TBNA che consente di guidare l'aspirazione transbrochiale in tempo reale e che ha consentito di ottenere ottimi risultati nei primi studi in cui è stato utilizzato¹⁷⁻²⁰. Questo strumento, che non può essere utilizzato per l'esplorazione delle vie aeree in quanto consente una visione obliqua con un angolo di 30°, si caratterizza per l'utilizzo di un trasduttore ultrasonico lineare e di un ago 22-gauge che fuoriesce con un angolo di 20° all'estremità distale del tubo di inserzione.

La fluoroscopia-TC lavora attraverso la ricostruzione di immagini ottenute con l'uso di uno scanner elicoidale e fornisce da 6 ad 8 frames per secondo, consentendo così una guida in tempo reale per la TBNA^{21,22}. Con questa tecnica l'operatore può controllare la posizione dell'ago nel linfonodo e reindirigerlo nei casi in cui il target non sia stato centrato. I limiti di questo metodo sono ovviamente rappresentati dalla significativa esposizione radiante di paziente ed operatore, nonché la limitata disponibilità degli apparecchi TC per il tempo necessario per completare la procedura (si stima circa 1 h per singola TBNA guidata da fluoroscopia-TC).

Quanto alla tecnica, l'ago da TBNA può essere fatto penetrare attraverso la parete tracheobronchiale con uno dei seguenti metodi¹⁵: 1) *Jabbing*: l'ago viene conficcato nella parete, tra due anelli cartilaginei, con un movimento fermo e rapido del catetere mentre il broncoscopio è tenuto ancorato alla bocca o al naso; 2) *Pushing*: l'ago viene estratto ed il catetere viene ancorato alla estremità prossimale del canale operativo del broncoscopio al fine di prevenire l'indietreggiamento dell'ago nel momento in cui esso incontra resistenza; a questo

punto il broncoscopio ed il catetere sono spinti, come un tutt'uno, attraverso la parete delle vie aeree tra due anelli cartilaginei; 3) *Cough*: al paziente viene chiesto di tossire affinché venga facilitata la penetrazione dell'ago nella parete, ago che l'operatore sta cercando di conficcare con il metodo del jabbing o del pushing; 4) *Hub against the wall*: l'esaminatore posiziona il catetere (con l'ago retractor) contro la parete delle vie aeree nel punto esatto in cui prevede di forarla e lo tiene fermamente ancorato mentre l'ago viene estratto e spinto attraverso la parete tracheobronchiale.

Una volta che l'ago sia stato inserito nel target desiderato si provvede ad applicare una suzione con una siringa connessa alla porta laterale e si verifica, osservando la parete trasparente del catetere, che il recupero non sia rapidamente ematico, possibile segno di puntura di un grosso vaso ematico²³. Quando la TBNA viene utilizzata nel setting dello staging mediastinico del cancro del polmone essa dovrebbe essere eseguita prima di qualsiasi procedura broncoscopica di prelievo per minimizzare il rischio di contaminazione con cellule neoplastiche provenienti da lesioni bronchiali o polmonari (prelievo falsamente positivo)¹⁵.

Quanto alla gestione dei prelievi, nei casi in cui si sia riusciti a prelevare un campione istologico esso viene rimosso dalla punta dell'ago e posto in formalina^{15,24}. Il materiale citologico viene invece raccolto e strisciato su vetrini che vengono fissati (in aria o in soluzione alcolica) prima di essere inviati in anatomia patologica per l'esame citologico (*smear technique*). Si ritiene che la *smear technique* garantisca una migliore conservazione del materiale citologico rispetto alla cosiddetta *flush technique*, che consiste nella raccolta del materiale citologico in soluzione alcolica, centrifugazione, e successiva colorazione^{25,26}. Dopo la colorazione i campioni vengono classificati come adeguati o inadeguati. Un campione istologico viene considerato adeguato quando mostra

materiale consistente con l'architettura del linfonodo. Un campione citologico viene considerato adeguato quando contiene una prevalenza di linfociti, in accordo con quanto proposto in letteratura²⁷, sebbene un cut-off ben preciso per la percentuale linfocitaria necessaria per l'adeguatezza è stata proposta raramente^{24,26}.

Indicazioni e risultati

Lesioni mediastiniche. Qualsiasi lesione del mediastino medio che sia in stretto contatto con le pareti delle vie aeree è potenzialmente campionabile con la TBNA. In effetti, la TBNA è stata usata con successo per la diagnosi di patologie neoplastiche, infiammatorie, infettive, e malformative con localizzazione nel mediastino medio.

Patologia neoplastica

Stadiazione mediastinica del tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC). La TBNA, eseguita nell'ambito della broncoscopia diagnostica iniziale, può offrire l'occasione unica di evitare che pazienti con metastasi linfonodali mediastiniche siano sottoposti a procedure chirurgiche non necessarie (mediastinoscopia e mediastinotomia anteriore)²⁴. È da sottolineare che quando la TBNA viene eseguita nel corso della broncoscopia diagnostica iniziale insieme ad altre procedure broncoscopiche di prelievo finalizzate a tipizzare il tumore primitivo, essa può essere l'unico test positivo in una percentuale considerevole di casi¹⁵. In uno studio sul valore della TBNA nello staging mediastinico del NSCLC, essa è stato l'unico mezzo diagnostico (oltre che stadiativo) nel 38% dei casi²⁴.

Dopo quasi 3 decenni di uso, punti di forza e limiti della TBNA nella stadiazione mediastinica del NSCLC sono ormai noti e sono emersi in tre recenti ed accurate revisioni di letteratura²⁸⁻³⁰. Nel 2003, Toloza et al. hanno portato a termine una revisione siste-

matica della letteratura analizzando 12 studi sul valore della TBNA nella stadiazione mediastinica, per un totale di 910 pazienti con NSCLC²⁸. Sensibilità e specificità complessive sono state rispettivamente pari a 76% e 96%. Il limite principale della TBNA è stato l'alta percentuale di falsi negativi (circa 30%), dato per il quale un aspirato negativo ottenuto con TBNA non dovrebbe essere considerato sufficiente per escludere un interessamento linfonodale neoplastico. Una più recente metanalisi, basata su criteri molto rigidi e rigorosi, sui risultati della TBNA nella stadiazione mediastinica del NSCLC, ha analizzato solo 13 studi su 525 inizialmente presi in esame²⁹. Questo studio ha confermato la altissima specificità della metodica, ma ha anche chiaramente dimostrato che la sensibilità della TBNA è strettamente dipendente dalla prevalenza, nella popolazione studiata, di metastasi linfonodali. In particolare, la sensibilità è risultata alta negli studi con alta prevalenza di malattia N2-N3, e la implicazione generale che è stata desunta da tale dato è che i linfonodi mediastinici fossero notevolmente ingranditi nelle popolazioni incluse in questi studi. Al contrario, il rendimento della TBNA è stato meno interessante in popolazioni di studio con bassa prevalenza di metastasi linfonodali. Nel 2007 è stato reso disponibile l'aggiornamento della revisione sistematica della letteratura sul cancro del polmone pubblicata inizialmente su *Chest* nel 2003^{28,30}. Deterbeck et al. hanno analizzato 15 studi sul valore della TBNA nella stadiazione mediastinica, per un totale di 1339 pazienti con cancro polmonare (la prevalenza di metastasi linfonodali stimata in questa popolazione è stata del 75%). I risultati sono stati del tutto paragonabili a quelli emersi nelle due revisioni di letteratura appena citate, ed in particolare la TBNA ha mostrato una sensibilità del 78%, una specificità del 99% ed una percentuale di falsi negativi del 28%³⁰.

I dati emersi da queste revisioni suggeriscono che il ruolo primario della TBNA nella stadiazione mediastinica del NSCLC dovrebbe essere quello di confermare un interessamento linfonodale neoplastico ritenuto già probabile sulla base dell'esame delle tecniche di imaging (specie la TC torace)²⁸⁻³⁰.

Ulteriori interessanti aspetti specifici che possono influenzare il rendimento della TBNA possono essere desunti dall'analisi della letteratura e meritano di essere commentati.

La dimensioni del linfonodo, misurato sul suo asse corto, influenza chiaramente i risultati nel senso che il rendimento della TBNA è migliore per linfonodi di calibro crescente^{31,32}. Harrow et al. hanno trovato una correlazione lineare tra aspirati positivi e dimensione del linfonodo sia nel setting del NSCLC che del microcitoma³¹.

Tra le stazioni linfonodali più frequentemente sede di metastasi linfonodali nel setting del NSCLC (stazione paratracheale bassa (4R e 4L) e sottocarenale (7))^{33,34}, i risultati della TBNA sono stati consistentemente migliori nelle aree paratracheale destra e nella sottocarenale nella gran parte degli studi^{24,31,32}. La bassa resa diagnostica nella regione paratracheale sinistra è verosimilmente attribuibile a ragioni anatomiche: la protrusione del bottone aortico nella finestra aortopolmonare, infatti, rende difficile l'accesso a questa stazione linfonodale e rende non infrequente la puntura dell'aorta e dell'arteria polmonare^{31,35}.

Alcuni studi suggeriscono che l'uso dell'ago per prelievi istologici (19-gauge) garantisca un rendimento migliore dell'ago per prelievi citologici (21- and 22-gauge) nella stadiazione mediastinica del NSCLC^{24,31,32,36}. Nell'unico studio specificamente disegnato per comparare direttamente ago citologico ed istologico per TBNA, Schenk et al. ottennero una sensibilità pari ad 80% ed 86% con ago citologico 18- o 19-gauge, mentre

la sensibilità con ago da citologia 22-gauge risultò pari al 53%³⁶. L'uso dell'ago istologico è stato tra i fattori predittivi positivi per la diagnosi con TBNA in uno studio sul valore della metodica nella stadiazione del carcinoma broncogeno³¹.

La TBNA è considerata, tra le procedure di prelievo broncoscopico, quella più operatore-dipendente e l'abilità dell'esaminatore ha una grande influenza sul rendimento, anche a parità di dimensioni dei linfonodi che vengono campionati³¹. Diversi studi mostrano chiaramente che l'esperienza e la pratica migliorano il rendimento della metodica^{38,39}. Haponik et al. osservarono, nel corso di un periodo di training di 3 anni, un progressivo incremento della percentuale di prelievi diagnostici (dal 21% al 47%) ed un decremento della quota di prelievi inadeguati (dal 10% al 2%)³⁸.

Due studi hanno esaminato nel dettaglio il numero di aspirati necessari per ottimizzare il rendimento della TBNA^{32,40}. Chin et al. hanno eseguito 451 aspirati in 79 pazienti (5,7 aspirati/paziente di media) e hanno osservato un rendimento piuttosto alto già con il primo prelievo (42% dei pazienti), un incremento del rendimento con i successivi prelievi (il 93% delle diagnosi viene ottenuta entro il quarto passaggio dell'ago), ed un plateau dopo il settimo passaggio³². Diacon et al. hanno dimostrato che fino al 98% delle diagnosi può essere ottenuta entro il quarto passaggio dell'ago e hanno proposto di eseguire 4-5 passaggi dell'ago quando lo scopo della procedura sia la stadiazione mediastinica del cancro polmonare⁴⁰.

È stato ripetutamente suggerito che la disponibilità dell'esame citologico contestuale all'esecuzione del prelievo con TBNA (ROSE = *rapid on-site evaluation*) garantisca evidenti vantaggi in quanto migliora il rendimento^{32,40}, riduce il rischio di complicanze^{32,40,41} e riduce i costi⁴¹. In quegli studi in cui la ROSE non ha consentito di ottenere un miglioramento dei risultati della TBNA rispetto alla metodica standard, essa ha comunque permesso di

ridurre la durata dell'esame broncoscopico, la morbilità ed i costi grazie al fatto di evitare il ricorso ad altre procedure di prelievo nei pazienti in cui si verificava il conseguimento della diagnosi⁴².

Molti studi hanno valutato la utilità di diverse tecniche di imaging per la guida della TBNA, specie quella degli ultrasuoni endobronchiali, ma finora nessuna di queste tecniche ha mostrato chiaramente di poter conseguire questo compito con un buon rapporto costo-beneficio. In uno studio prospettico, randomizzato e controllato, Shannon et al. non hanno trovato differenze in termini di sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica nella comparazione tra TBNA standard o guidata da EBUS⁴³. Herth et al. hanno portato a termine uno studio randomizzato di comparazione tra TBNA standard e TBNA guidata da EBUS in cui hanno deciso di randomizzare ed analizzare separatamente i risultati della TBNA eseguita in diverse stazioni linfonodali⁴⁴. In un primo gruppo gli autori hanno inserito esclusivamente i linfonodi sottocarenali, ritenuti facilmente accessibili con qualsiasi metodica. In un secondo gruppo essi hanno incluso i prelievi da TBNA ottenuti dalle seguenti stazioni linfonodali della classificazione ATS: 2 (destra e sinistra), 3, 4 (destra e sinistra), e 5. Gli autori hanno concluso che la guida EBUS migliora il rendimento della TBNA in tutte le stazioni linfonodali tranne quella sottocarenale, ma una analisi più approfondita dei risultati ha dimostrato che risultati simili sono stati ottenuti con TBNA standard ed EBUS-guidata anche nella stazione paratracheale bassa (4R e 4L)⁴⁵. Questi dati suggeriscono che la TBNA tradizionale è efficace quanto quella EBUS-guidata nelle stazioni linfonodali (4R, 4L, 7), tra quelle accessibili alla TBNA, in cui si verificano gran parte delle metastasi mediastiniche da NSCLC³³. In conclusione, le evidenze di letteratura suggeriscono che la TBNA EBUS-guidata, eseguita con sonda a pallone e broncoscopio con singolo ca-

nale operativo, non è superiore alla TBNA tradizionale, ma può essere utile in alcuni settings specifici quali: a) stazioni linfonodali “difficili” (specie 2, 3, 4L), b) linfonodi di piccole dimensioni (< 1 cm)³²⁻⁴⁵. Più di recente, come già detto, è stato peraltro sviluppato un nuovo broncoscopio equipaggiato con un trasduttore ecografico lineare che consente di guidare la TBNA in tempo reale e che ha dato risultati ottimi nei primi studi in cui è stato utilizzato¹⁷⁻²⁰; uno studio randomizzato controllato di comparazione tra TBNA standard e TBNA guidata da EBUS eseguita con questo nuovo strumento sarebbe auspicabile.

Tumore polmonare a piccole cellule (SCLC). La TBNA si è dimostrata estremamente utile nella diagnosi dello SCLC, ed il microcitoma è il tipo istologico associato con la migliore resa della TBNA nella gran parte degli studi sul valore della TBNA nell’approccio diagnostico alle lesioni mediastiniche³¹⁻³²⁻³⁶⁻³⁷⁻⁴⁶⁻⁵¹. Molti studi hanno descritto rendimenti diagnostici vicini al 90% per la TBNA in pazienti con microcitoma³¹⁻³²⁻³⁶⁻³⁷⁻⁴⁶⁻⁵¹. Per molto tempo si è ritenuto che il motivo principale alla base degli ottimi risultati della TBNA nel microcitoma fosse la dimensione maggiore delle adenomegalie nello SCLC rispetto al NSCLC, ma Harrow et al hanno dimostrato che il rendimento della TBNA nel microcitoma è maggiore anche a parità di dimensioni dei linfonodi, probabilmente a causa della maggiore aggressività biologica di questa neoplasia³¹. È stato inoltre dimostrato che il numero medio di passaggi dell’ago necessari per conseguire la diagnosi di SCLC è minore che per il NSCLC; curiosamente, rispetto al NSCLC, è soprattutto molto maggiore la frequenza con cui si consegue la diagnosi di microcitoma con il primo aspirato³².

Altri tumori. Oltre al ruolo, ormai accettato, della TBNA nella diagnosi e stadiazione del carcinoma broncogeno, la metodica ha mostrato la sua utilità in pazienti con linfoma e metastasi linfonodali da tumori extrapol-

monari. La diagnosi di linfoma richiede generalmente campioni tissutali di dimensioni maggiori di quelle ottenibili con la TBNA, ma diversi autori hanno ottenuto tale diagnosi sia con aghi citologici sia aghi istologici da TBNA¹⁵⁻²³⁻⁵²⁻⁵⁴. Ketai et al. hanno descritto un caso in cui la diagnosi istologica di linfoma su materiale ottenuto con TBNA è stata conseguita con l’esame citofluorimetrico del materiale, mentre l’esame citologico non era risultato conclusivo⁵⁵. Sebbene quindi la diagnosi di linfoma sia possibile con la TBNA, molti autori tendono a non basarsi solo sui risultati ottenuti con questa metodica e sottopongono i pazienti a mediastinoscopia per fornire al patologo materiale aggiuntivo che consenta una conferma diagnostica ed una migliore caratterizzazione del processo neoplastico attraverso l’uso della immunohistochimica e delle indagini di riarrangiamento genico²⁶.

La TBNA ha dimostrato inoltre il suo valore nella diagnosi di metastasi linfonodali mediastiniche da tumori extrapolmonari attraverso l’esame morfologico e le indagini immunocito/istochimiche²⁶⁻⁵²⁻⁵³.

Patologia infiammatoria/granulomatosa

Sarcoidosi. Una diagnosi di certezza di sarcoidosi richiede la dimostrazione della presenza di granulomi non necrotizzanti in un setting clinico e radiologico compatibili, nonché l’esclusione affidabile di cause alternative⁵⁶. Dal momento che granulomi non necrotizzanti possono essere reperiti nel polmone anche quando non siano evidenti alterazioni radiologiche (stadio I della malattia), la biopsia polmonare transbronchiale (TBLB) è stata utilizzata come metodo principale per la conferma istologica, almeno in assenza di lesioni in sedi più facilmente accessibili per la biopsia (es. lesioni cutanee o congiuntivali)⁵⁶⁻⁵⁸. Nelle ultime due decadi, tuttavia, alcuni autori hanno dimostrato la potenziale utilità della TBNA nella sarcoidosi che si manifesti con adenopatie ilo-media-

stiniche (stadi I e II della malattia) ^{26 59-64}. Il nostro gruppo ha recentemente dimostrato in uno studio prospettico su una popolazione numerosa di pazienti con sarcoidosi che la TBNA tradizionale ha un rendimento complessivo molto alto (79%) e non significativamente diverso in stadio I rispetto allo stadio II (82% vs. 75%) ⁶⁵. Tra i dati più rilevanti che emergono da questo studio ci sono la dimensione media piuttosto grande dei linfonodi campionati (1,85 cm) ed il fatto che il 94% dei pazienti presentava adenopatie in stazioni linfonodali (4R, 7) facilmente accessibili con la TBNA tradizionale; questi reperti, comuni a tutte le casistiche di pazienti con sarcoidosi in I e II stadio riportate in letteratura ^{24 26 65-69}, sono verosimilmente alla base dell'alto rendimento diagnostico ottenuto. Il nostro studio ha inoltre confermato/dimostrato che, in assenza della ROSE: 1) l'associazione della TBLB alla TBNA migliora il rendimento diagnostico della broncoscopia nella sarcoidosi; 2) il campionamento di due stazioni linfonodali anziché una è l'unico fattore predittivo positivo per la diagnosi di sarcoidosi con la TBNA standard. Lo studio appena citato ha consentito di dirimere i dubbi sulle disomogeneità dei risultati emersi nei primi studi, i quali avevano mostrato rendimenti diagnostici molto variabili sia nel loro complesso che, soprattutto, tra stadio I e stadio II della malattia ^{26 59-64}. In particolare, i risultati della TBNA nello stadio II della malattia erano stati, con poche eccezioni ^{60 62}, meno soddisfacenti che in stadio I, specie nelle casistiche più numerose ^{61 63 64}, tanto da indurre alcuni autori ad ipotizzare che la densità di granulomi nei linfonodi di pazienti in stadio I possa essere più alta di quella dei linfonodi in stadio II ^{24 66}; una più alta densità di granulomi nel parenchima polmonare dei pazienti in stadio II potrebbe essere, d'altro canto, la spiegazione più realistica del maggiore rendimento della TBLB in stadio II rispetto allo stadio I. È molto verosimile che importanti limitazioni, come disegno retrospettivo ^{26 60 63 64}, esclusiva accetta-

zione dei campioni istologici da TBNA come diagnostici ^{60 61}, mancanza della TC come guida alla sede di esecuzione della TBNA ⁶², possano aver contribuito a determinare la disomogeneità dei risultati ottenuti con i primi studi che hanno valutato il rendimento della TBNA tradizionale nella sarcoidosi.

Malattia da micobatteri. La diagnosi di interessamento ilare e/o mediastinico in corso di tubercolosi o micobatteriosi è solitamente molto difficile da ottenere in assenza di concomitanti alterazioni bronchiali o parenchimali ⁷⁰⁻⁷². In queste condizioni, infatti, l'esame dell'escreato e le colture sono molto frequentemente non diagnostici e una positività della intradermoreazione tubercolinica non è affidabile per la conferma diagnostica ⁷⁰⁻⁷². D'altro canto, la diffusione di ceppi di micobatteri multiresistenti agli agenti antitubercolari rende particolarmente importante ottenere dei campioni da sottoporre ad esame colturale per l'identificazione del ceppo e la determinazione dello spettro di sensibilità agli antibiotici ⁷⁰⁻⁷². Nell'ultima decade, alcuni gruppi di ricercatori ha riportato in letteratura la propria esperienza con la TBNA nella diagnosi di malattia da micobatteri sia nell'immunocompromesso che nell'immunocompetente ^{52 53 73 74}. In tutti questi studi, i criteri accettati per la diagnosi di malattia da micobatteri con la TBNA sono stati i seguenti: 1) infiammazione granulomatosa con necrosi caseosa; 2) crescita di micobatteri in coltura; oppure 3) riscontro di bacilli acidoalcolcool resistenti o granulomi non caseificanti sullo striscio di linfonodo, a patto che la terapia antimicobatterica risulti efficace nel determinare la risoluzione della adenomegalia per ciascuno dei 3 criteri diagnostici citati.

Bilaceroglu et al. hanno riportato un ottimo rendimento diagnostico con la TBNA nella diagnosi dell'interessamento ilare e/o mediastinico in una vasta casistica di immunocompetenti con tubercolosi ⁷². Sensibilità e specificità in questo studio sono state dell'83% e del 100%, rispettivamente, e la TBNA è stato

l'unico mezzo di diagnosi nel 68% dei pazienti. Una coltura positiva per micobatteri si è ottenuta solo nel 27% dei casi. Come già osservato nel setting della stadiazione mediastinica del NSCLC con TBNA, i risultati migliori sono stati ottenuti nelle stazioni linfonodali 4R e 7 (91% e 100%, rispettivamente), ed il limite principale della metodica è risultato l'insoddisfacente potere predittivo negativo (38%). È tuttavia da segnalare che la generalizzabilità di questo studio è ostacolata dal fatto che esso è stato condotto su una popolazione ad alto rischio di tubercolosi (test tubercolinico intensamente positivo ed alta prevalenza di sintomi clinici ed alterazioni radiologiche suggestive) e quindi la probabilità pre-test di malattia era molto alta ⁷².

Harkin et al. hanno descritto i propri risultati ottenuti con la TBNA nella diagnosi di coinvolgimento ilare e/o mediastinico in pazienti con infezione da HIV ⁷³. Usando un ago per prelievi istologici (19-gauge), gli autori hanno ottenuto un rendimento diagnostico dell'80% nei pazienti con tubercolosi e del 100% nei pazienti con adenopatie mediastiniche da micobatteri non tubercolari. La TBNA è risultata l'unico mezzo di diagnosi nel 48% dei pazienti. Curiosamente, la percentuale di colture positive per micobatteri (61%) è risultata molto più alta di quella riportata negli studi di letteratura condotti sui pazienti immunocompetenti ^{52 53 72}. Questo risultato tende a suggerire che i linfonodi di pazienti HIV-positivi con tubercolosi/micobatteriosi possano avere una carica batterica e una densità di granulomi maggiore di quelle dei pazienti immunocompetenti, e questo è molto importante perché la possibilità di disporre di un test di suscettibilità agli antibiotici nell'immunodepresso con malattia da micobatteri è spesso cruciale per la sopravvivenza ^{71 75}. Fischl et al., infatti, hanno riportato una sopravvivenza mediana di 2 mesi per quei pazienti HIV positivi con infezione da micobatteri multiresistenti che non erano sottoposti ad una terapia appropriata ⁷³.

Miscellanea. Diverse malattie del mediastino medio sono state diagnosticate con la TBNA, e tra queste vanno citate il gozzo tiroideo ⁵², le adenopatie nel setting dello scompenso cardiaco congestizio ^{26 77}, le cisti mediastiniche ⁷⁸⁻⁸⁰, l'emangioma sclerosante ⁸¹, gli ascessi sterili ⁸². Queste diagnosi vengono solitamente ottenute casualmente in pazienti sottoposti a TBNA finalizzata a confermare il sospetto di una patologia linfonodale neoplastica o granulomatosa.

Lesioni centrali

Le lesioni centrali neoplastiche possono crescere nelle vie aeree con tre differenti patterns: 1) lesione vegetante/esofitica; 2) infiltrazione sottomucosa; 3) compressione estrinseca. Le lesioni esofitiche causano significative ed evidenti alterazioni della mucosa mentre l'infiltrazione sottomucosa e, specie, la compressione estrinseca possono lasciare la superficie mucosa quasi intatta. Dasgupta and coll. hanno comparato prospetticamente il rendimento diagnostico delle procedure standard di prelievo broncoscopico (lavaggio, brushing e biopsia bronchiali), con quello delle procedure appena citate più la TBNA ⁸³. Dei 55 pazienti con cancro del polmone inclusi nello studio, 32 avevano una lesione esofitica mentre i restanti 23 avevano una infiltrazione sottomucosa o una compressione estrinseca ⁸³. La TBNA è risultata, tra tutte le procedure broncoscopiche di prelievo, quella con il maggiore rendimento. L'uso combinato delle procedure tradizionali di prelievo più la TBNA ha offerto, in tale studio, un significativo vantaggio statistico rispetto alle sole procedure tradizionali in pazienti con infiltrazione sottomucosa e compressione estrinseca (96% vs. 65%, $p = 0,016$); la capacità della TBNA di penetrare lo stato sottomucoso, così come la parete bronchiale fino a raggiungere la lesione extrabronchiale, è la spiegazione razionale per questo risultato. In pazienti con lesioni esofitiche l'aggiunta della TBNA alle procedure standard di prelievo ha

determinato pure un incremento del rendimento, ma non in termini statisticamente significativi. Il valore aggiuntivo della TBNA nelle lesioni esofitiche può essere ricercato nella capacità dell'ago di by-passare la superficie necrotica della malattia e campionare più in profondità nella lesione. Nel setting del microcitoma, inoltre, è possibile che gli artefatti da schiacciamento prodotti dalla pinza biotica possano essere responsabili di un prelievo non diagnostico⁸³.

I risultati ottenuti da Dasgupta sono stati confermati in diversi altri studi con analogo disegno⁸⁴⁻⁸⁶, come evidente in recenti revisioni sistematiche della letteratura⁸⁷⁻⁸⁸.

Lesioni periferiche

La broncoscopia in pazienti con lesioni periferiche può avere sia un ruolo diagnostico che stadiativo. L'ispezione delle vie aeree, infatti, consente di completare la definizione del parametro "T" del sistema TNM, nonché di escludere la presenza di lesioni sincrone. Quanto alla diagnosi, il rendimento delle procedure broncoscopiche standard di prelievo nelle lesioni periferiche dipende da diverse variabili come le dimensioni, la presenza/assenza del segno del bronco, l'uso di metodiche di imaging per guidare il prelievo⁸⁷⁻⁸⁸.

Due recenti revisioni sistematiche della letteratura hanno esaminato rispettivamente 5 (793 pazienti inclusi) e 7 studi (2225 pazienti inclusi) in cui la TBNA veniva eseguita insieme alle procedure broncoscopiche standard di prelievo, ed hanno dimostrato che la TBNA è la procedura associata con il migliore rendimento (circa 65%) nella diagnosi di lesioni periferiche. Katis et al. hanno comparato prospetticamente la resa diagnostica delle procedure broncoscopiche di prelievo con quella di tali procedure più la TBNA⁸⁹. Il rendimento della TBNA in guida fluoroscopica è stato superiore a quello del lavaggio bronchiale (62% vs. 24%, $p < 0,005$), del brushing (62% vs. 27%, p

$< 0,005$), e della biopsia transbronchiale (62% vs. 38%, $p < 0,005$). L'uso combinato delle procedure standard di prelievo e della TBNA ha consentito di ottenere un vantaggio diagnostico statisticamente significativo rispetto alle sole procedure standard (70% vs. 46%, $p < 0,05$).

In conclusione l'evidenza scientifica suggerisce che la TBNA migliori il rendimento diagnostico della broncoscopia nella diagnosi delle lesioni periferiche⁸⁸⁻⁸⁹.

Complicanze

Dopo decenni di utilizzo è ormai largamente diffusa l'opinione che la TBNA sia una procedura sicura, addirittura anche in pazienti scoagulati o ventilati meccanicamente⁹⁰⁻⁹¹. KP Wang, il padre della TBNA moderna, ha affermato che le vere complicanze maggiori della procedura sono il danneggiamento del broncoscopio e un risultato falsamente negativo.

La più comune complicanza della TBNA è un sanguinamento di modesta entità, a risoluzione spontanea, nel sito del prelievo¹⁵⁻²⁴⁻²⁶. Quanto alle complicanze di una certa importanza clinica associate all'uso della TBNA vanno ricordati casi aneddotici di pneumotace⁹², pneumomediastino¹⁰⁻³¹, pericardite⁴⁴⁻⁹³, batteriemia transitoria⁹⁵⁻⁹⁶, ed emomediastino. La più temuta complicanza della TBNA è la puntura di un grosso vaso mediastinico, che occorre piuttosto frequentemente ma non determina in genere alcun problema rilevante. Una revisione della letteratura di lingua inglese rivela solo 4 reports di emomediastino, tutti a risoluzione spontanea³⁵⁻⁹⁴⁻⁹⁷⁻⁹⁸. Tutti questi casi di sanguinamento mediastinico sono stati il risultato della puntura involontaria dell'aorta, ed il dolore toracico retrosternale è stato il sintomo presente in tutti i quattro pazienti. Il calibro dell'ago non è apparentemente importante se si considera che un ago per prelievi citologici è stato responsabile dell'emomediastino in due dei quattro casi

descritti. Recentemente è stato descritto un sanguinamento di una certa entità, pur sempre però a risoluzione spontanea, che ha fatto seguito alla puntura involontaria di una arteria bronchiale ipertrofica con decorso anomalo nel mediastino⁹⁹.

Bibliografia

- 1 Schieppati E. *La punctio mediastinal a traves del espolon traqueal*. Review of the Argentine Medical Association 1949;663:497.
- 2 Schieppati E. *Mediastinal lymph node puncture through the tracheal carina*. Surg Gynecol Obstet 1958;107:243-6.
- 3 Brouet G, Paley PY, Marche J, et al. *La ponction pour cyto-diagnostic des adenopathies peri-tracheo-bronchiques isolees*. J Fr Med Chir Tor 1953;7:393-8.
- 4 Euler HE, Strauch J, Witte S. *Sur cyto-diagnostik mediastinaler Geschwulste*. Arch Ohr-Usw Heilk Hals-Usw Heilk 1955;167:376-83.
- 5 Fox RT, Lees WM, Shields TW. *Transcarinal bronchoscopic needle biopsy*. Ann Thorac Surg 1965;25:92-6.
- 6 Atay Z, Brandt HJ. *The importance of cytodiagnosis of peribronchial fine needle aspiration of mediastinal or hilar tumours (author's transl)*. Dtsch Med Wochenschr 1977;102:345-8.
- 7 Bridgman AH, Duffield GD, Takaro T. *An appraisal of diagnostic methods for intrathoracic lesions*. Dis Chest 1968;53:321-7.
- 8 Carlens E. *Mediastinoscopy*. Ann Otol 1965;74:1102-12.
- 9 Wang KP, Terry PB, Marsh BR. *Bronchoscopic needle aspiration biopsy of paratracheal tumors*. Am Rev Resp Dis 1978;118:17-21.
- 10 Wang KP, Terry P, Marsch B. *Bronchoscopic needle aspiration in the diagnosis and staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1983;84:571-6.
- 11 Gittlen SD, Erozan Y, Wang KP. *A new versatile transbronchial cytology needle for the staging and diagnosis of bronchogenic carcinoma*. Chest 1988;94:561-5.
- 12 Wang KP, Selcuk ZT, Erozan Y. *Transbronchial needle aspiration for cytology specimens*. Monaldi Arch Chest Dis 1994;49:265-7.
- 13 Wang KP. *Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histologic specimens*. Chest 1985;88:860-3.
- 14 Wang KP. *Transbronchial needle aspiration to obtain histology specimen*. J Bronchol 1994;1:116-22.
- 15 Dasgupta A, Mehta AC, Wang KP. *Transbronchial needle aspiration*. Seminars Resp Crit Care Med 1997;18: 571-81.
- 16 Herth F, Becker HD. *Endobronchial ultrasound of the airways and the mediastinum*. Monaldi Arch Chest Dis 2000;55:29-32.
- 17 Herth FJ, Eberhardt R, Vilmann P, et al. *Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes*. Thorax 2006;61:795-8.
- 18 Krasnik M, Vilmann P, Larssen SS, et al. *Preliminary experience with a new method of endoscopic real-time endobronchial ultrasound guided biopsy for diagnosis of mediastinal and hilar lesions*. Thorax 2003;58:1083-8.
- 19 Yusufuku 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.
- 20 Rintoul SC, Skwarski KM, Murchison JT, et al. *Endobronchial and endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration for mediastinal staging*. Eur Resp J 2005;25:416-2.
- 21 Ewert R, Dorffel W, Rogalla P, Mutze S. *Computed tomography-guided transtracheal needle aspiration of paratracheal lymphadenopathy in endoscopically normal patients*. Invest Radiol 1997;32:667-70.
- 22 Goldberg SN, Raptopulos V, Boiselle PM, et al. *Mediastinal lymphadenopathy: Diagnostic yield of transbronchial mediastinal lymph node biopsy using CT-fluoroscopic guidance: initial experience*. Radiology 2000;216:764-7.
- 23 Lazzari Agli L, Trisolini R, Burzi M, et al. *Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration*. Chest 2002;122:1106-7.
- 24 Patelli M, Lazzari Agli L, Poletti V, et al. *The role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non small cell lung cancer*. Ann Thorac Surg 2002;73:407-11.

- 25 Haponik EF, Cappellari JO, Chin R, et al. *Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance*. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:1998-2002.
- 26 Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, et al. *The value of flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of stage I sarcoidosis*. Chest 2003;124:2126-30.
- 27 Baker JJ, Solanki PH, Schenk DA, et al. *Transbronchial fine needle aspiration of the mediastinum. Importance of lymphocytes as an indicator of specimen adequacy*. Acta Cytol 1990;34:517-23.
- 28 Toloza EM, Harpole L, Detterbeck F, et al. *Invasive staging of non-small cell lung cancer. A review of current knowledge*. Chest 2003;123:157S-166S.
- 29 Holty JC, Kushner 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.
- 30 Detterbeck F, Janz MA, Wallace M, et al. *Invasive mediastinal staging of non-small cell lung cancer*. Chest 2007;132:202S-220S.
- 31 Harrow EM, Abi-Saleh W, Blum J, Harkin T, et al. *The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma*. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:601-7.
- 32 Chin R, McCain TW, Lucia MA, et al. *Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer. How many aspirates are needed?* Am J Resp Crit Care Med 2002;166:377-81.
- 33 Naruke T, Tsuchiya R, Kondo H, et al. *Lymph node sampling in lung cancer: how should it be done?* Eur J Cardiothorac Surg 1999;16:17S-24S.
- 34 Asamura H, Nakayama H, Kondo H, et al. *Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis*. J Thorac Cardiovasc Surg 1999;117:1102-11.
- 35 Lazzari Agli L, Trisolini R, Burzi M, et al. *Mediastinal hematoma following transbronchial needle aspiration*. Chest 2002;122:1106-7.
- 36 Schenk DA, Chambers SL, Derdak S, et al. *Comparison of the Wang 19-gauge and 22-gauge needles in the mediastinal staging of lung cancer*. Am Rev Resp Dis 1993;147:1251-8.
- 37 Stratakos G, Porfyridis I, Papas V, et al. *Exclusive diagnostic contribution of the histology specimens obtained by 19-gauge transbronchial aspiration needle in suspected malignant intrathoracic lymphadenopathy*. Chest 2008;133:131-6.
- 38 Haponik EF, Cappellari JO, Chin R, et al. *Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance*. Am J Resp Crit Care Med 1995;151:1998-2002.
- 39 Hsu LH, Liu CC, Ko JS. *Education and experience improve the performance of transbronchial needle aspiration. A learning curve at a cancer center*. Chest 2004;125:532-40.
- 40 Diacon AH, Shuurmans MM, Theron JJ, et al. *Transbronchial needle aspiration: how many needle passes per target site?* Eur Resp J 2007;29:112-6.
- 41 Diette GB, White P, Terry P, et al. *Utility of rapid on-site cytopathology assessment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy*. Chest 2000;117:1186-90.
- 42 Baram D, Garcia RB, Richman PS. *Impact of rapid on-site cytological evaluation during transbronchial needle aspiration*. Chest 2005;128:869-75.
- 43 Shannon JJ, Bude RO, Orens JB, et al. *Endobronchial ultrasound-guided aspiration of mediastinal adenopathy*. Am J Resp Crit Care Med 1996;153:1424-30.
- 44 Herth F, Becker HD, Ernst A. *Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. A randomized trial*. Chest 2004;125:322-5.
- 45 Trisolini R, Lazzari Agli L, Patelli M. *Conventional versus EBUS-guided transbronchial needle aspiration of the mediastinum*. Chest 2004;126:1005-6.
- 46 Bilaceroglu S, Cagiotariotaciota U, Gunel O, et al. *Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma*. Respiration 1998;65:441-9.
- 47 Rodriguez de Castro F, Rey A, Caminero J, et al. *Transbronchial fine needle aspiration in clinical practice*. Cytopathology 1995;6:22-9.
- 48 Vansteenkiste J, Lacquet LM, Demedts M, et al. *Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer*. Eur Resp J 1994;7:265-8.

- 49 Utz JP, Patel AM, Edell ES. *The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1993;104:1012-6.
- 50 Shenk DA, Strollo PJ, Pickard JS, et al. *Utility of the Wang 18-gauge transbronchial histology needle in the staging of bronchogenic carcinoma*. Chest 1989;96:272-4.
- 51 Chin R, Cappellari JO, McCain TW, et al. *Increasing use of bronchoscopic needle aspiration to diagnose small cell lung cancer*. Mao Clin Proc 2000;75:796-801.
- 52 Sharafkhaneh A, Baaklini W, Gorin AB, et al. *Yield of transbronchial needle aspiration in diagnosis of mediastinal lesions*. Chest 2003;124: 2131-5.
- 53 Cetinkaya E, Yildiz P, Altin S, et al. *Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy*. Chest 2004;125:527-31.
- 54 Kennedy MP, Jimenez C, Bruzzi JF, et al. *Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of lymphoma*. Thorax 2007; epub ahead of print.
- 55 Ketai L, Chauncey J, Duque R. *Combination of flow cytometry and transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal lymphoma*. Chest 1985;88:936.
- 56 American Thoracic Society. *Statement on Sarcoidosis*. Am J Resp Crit Care Med 1999;160:736-55.
- 57 Gilman MJ, Wang KP. *Transbronchial lung biopsy in sarcoidosis: an approach to determine the optimal number of biopsies*. Am Rev Respir Dis 1980;122:721-4.
- 58 Poe RH, Israel RH, Utel MJ, et al. *Probability of a positive transbronchial lung biopsy result in sarcoidosis*. Arch Intern Med 1979;139:761-3.
- 59 Pauli G, Pelletier A, Bohner C, et al. *Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis*. Chest 1984;84:571-6.
- 60 Wang KP, Johns CJ, Fuenning C, et al. *Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1989;98:298-300.
- 61 Morales MCF, Patefield AJ, Strollo PJ, et al. *Flexible transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis*. Chest 1994;106:709-11.
- 62 Leonard C, Tormey VJ, O'Keane CO, et al. *Bronchoscopic diagnosis of sarcoidosis*. Eur Resp J 1997;10:2722-4.
- 63 Bilaceroglu S, Perim K, Gunel O, et al. *Combining transbronchial aspiration with endobronchial and transbronchial biopsy in sarcoidosis*. Monaldi Arch Chest Dis 1999;54:217-23.
- 64 Trisolini R, Lazzari Agli L, Cancellieri A, et al. *Transbronchial needle aspiration improves the diagnostic yield of bronchoscopy in sarcoidosis*. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 2004;21:147-51.
- 65 Trisolini R, Tinelli C, Cancellieri A, et al. *Transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: yield and predictors of a positive aspirate*. J Thorac Cardiovasc Surg 2008;135:837-42.
- 66 Annema JT, Vasselie M, Rabe KF. *Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis*. Eur Resp J 2005;25:405-9.
- 67 Wildi SM, Judson MA, Fraig M, et al. *Is endosonography guided fine needle aspiration (EUS-FNA) as good as we think?* Thorax 2004;59:794-9.
- 68 Wong M, Yasufuku K, Nakajima T, et al. *Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis*. Eur Resp J 2007;29:1182-6.
- 69 Garwod S, Judson MA, Silvestri G, et al. *Endobronchial ultrasound for the diagnosis of sarcoidosis*. Chest 2007;132:1298-1304.
- 70 Codecasa LR, Besozzi G, De Cristofaro L, et al. *Epidemiology and clinical patterns of intrathoracic lymph node tuberculosis in 60 human immunodeficiency virus-negative adult patients*. Monaldi Arch Chest Dis 1998;53:27-80.
- 71 Modilevsky T, Sattler FR, Barnes PF. *Mycobacterial disease in patients with human immunodeficiency virus infection*. Arch Intern Med 1989;149:2201-5.
- 72 Woodring HJ, Vandiviere HM, Lee C. *Intrathoracic 72 lymphadenopathy in postprimary tuberculosis*. South Med J 1988;81:992-7.
- 73 Bilaceroglu S, Gunel O, Eris N, et al. *Transbronchial needle aspiration in diagnosing intrathoracic tuberculous lymphadenitis*. Chest 2004;126:259-67.

- 74 Harkin TJ, Ciotoli C, Addrizzo-Harris DJ, et al. *Transbronchial needle aspiration in patients infected with HIV*. *AM J Resp Crit Care Med* 1998;157:1913-8.
- 75 Pastores SM, Naidich DP, Aranda CP, et al. *Intrathoracic adenopathy associated with pulmonary tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection*. *Chest* 1993;103:1644-50.
- 76 Fischl MA, Daikos GL, Uttamchandani RB, et al. *Clinical presentation and outcome of patients with HIV infection and tuberculosis caused by multiple-drug resistant bacilli*. *Ann Intern Med* 1992;117:184-90.
- 77 Slanetz PJ, Truong M, Shepard JA, et al. *Mediastinal lymphadenopathy and hazy mediastinal fat: new CT findings of congestive heart failure*. *Am J Roentgenol* 1998;171:1307-9.
- 78 Schwartz AR, Fishman EK, Wang KP. *Diagnosis and treatment of a bronchogenic cyst using a transbronchial needle aspiration*. *Thorax* 1986;41:326-7.
- 79 Schwartz AR, Beals TF, Wimbish KJ, et al. *Transbronchial needle aspiration of bronchogenic cysts*. *Chest* 1985;88:573-5.
- 80 McDougall JC, Fromme GA. *Transcari- nal aspiration of a mediastinal cyst to facilitate, anaesthetic management*. *Chest* 1990;97:1490-2.
- 81 Hirano H, Miyagawa Y, Nagata N, et al. *Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of pulmonary sclerosing hemangioma*. *Respir Med* 1993;87:475-7.
- 82 Wang KP, Nelson S, Scatarige J, et al. *Transbronchial needle aspiration of a mediastinal mass: therapeutic implications*. *Thorax* 1983;38:556-7.
- 83 Dasgupta A, Prasoon J, Minai OA, et al. *Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial lesions*. *Chest* 1999;115:1237-41.
- 84 Caglayan B, Akturk UA, Fidan A, et al. *Transbronchial needle aspiration in diagnosis of malignant endobronchial lesions*. *Chest* 2005;128:704-8.
- 85 Kacar N, Tuksavul F, Edipoglu O, et al. *Effectiveness of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of exophytic endobronchial lesions and submucosal/peribronchial diseases of the lung*. *Lung cancer* 2005;50:221-6.
- 86 Bilaceroglu S, Gunel O, Cagirici U, et al. *Comparison of endobronchial needle aspiration with forceps and brush biopsy in the diagnosis of lung cancer*. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997;52:13-7.
- 87 Schreiber G, McCrory DC. *Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer*. *Chest* 2003;123:115S-128S.
- 88 Rivera PM, Mehta AC. *Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. *Chest* 2007;132:131-48.
- 89 Katis K, Inglesos E, Zacharidiadis E, et al. *The role of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral lung masses or nodules*. *Eur Resp J* 1995;8:963-6.
- 90 Chan CC, Mehta AC. *Niche for the needle: TBNA and coagulopathy*. *J Bronchol* 1996;3:169.
- 91 Ghamande S, Rafanan A, Dweik R, et al. *Role of transbronchial needle aspiration in patients receiving mechanical ventilation*. *Chest* 2002;122:985-9.
- 92 Wang KP, Marsh BR, Summer WR, et al. *Transbronchial needle aspiration for diagnosis of lung cancer*. *Chest* 1981;80:40-50.
- 93 Epstein SK, Winslow CJ, Brecher SM, et al. *Polymicrobial bacterial pericarditis after transbronchial needle aspiration*. *Am Rev Resp Dis* 1992;146:523-5.
- 94 Addrizzo-Harris DJ, Harkin TJ. *Aseptic pericarditis after transbronchial needle aspiration*. *J Bronchol* 2005;12:114-5.
- 95 Watts WJ, Green RA. *Bacteremia following transbronchial needle aspiration*. *Chest* 1984;85:295.
- 96 Witte MC, Opal SM, Gilbert JC, et al. *Incidence of fever and bacteremia following transbronchial needle aspiration*. *Chest* 1986;89:85-7.
- 97 Talebian M, Recanatini A, Zuccatosta L, et al. *Hemomediastinum as a consequence of transbronchial needle aspiration*. *J Bronchol* 2004;11:178-81.
- 98 Kucera RF, Wolfe GK, Perry ME. *Hemomediastinum after transbronchial needle aspiration*. *Chest* 1986;90:466.
- 99 Trisolini R, Burzi M, Paioli D, et al. *Hyper-trophic bronchial artery as a cause of bleeding after transbronchial needle aspiration*. *J Bronchol* 2007;14:294.

BIOPSIE POLMONARI TRANSTRONCHIALI

Gian Luca Casoni, Venerino Poletti

U.O. di Pneumologia, AUSL, Forlì

Introduzione

La biopsia polmonare transbroncoscopica o transbronchiale (TBLB) è una procedura che consente di recuperare tessuto bronchiolare ed alveolare a scopo diagnostico. La TBLB è un intervento con scarsa morbilità e mortalità. Ad Andersen et al. ¹ è attribuita la prima descrizione di TBLB a seguito dell'osservazione che i campioni di biopsie bronchiali delle piccole vie aeree raccolti in corso di broncoscopia rigida spesso contenevano parenchima polmonare. Le pinze da TBLB raggiungono infatti il tessuto polmonare attraverso le vie bronchiali e perciò i campioni così ottenuti provengono dalle regioni centrolobulari ². Il lobulo polmonare secondario, descritto inizialmente da Miller nel 1947, è quella struttura parenchimale polmonare che, nelle porzioni più periferiche e sottopleuriche è circondata da setti connettivali completi; esso è comunque composto da tre-cinque acini (unità parenchimale polmonare costituita dal bronchiolo respiratorio e dagli spazi aerei ad esso distali) ed è riconoscibile in tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT). Nelle porzioni centrali del lobulo secondario, decorrono i bronchioli terminali con le associate arterie polmonari, entrambi avvolti in un manicotto connettivale. Alla periferia, nei setti connettivali in-

terlobulari, decorrono le vene polmonari. I dotti alveolari, i sacchi alveolari e gli alveoli sono interposti fra queste due aree.

I linfatici sono presenti solo nei manicotti connettivali centrolobulari e nei setti interlobulari. Pertanto i disordini patologici che sono concentrati intorno ai bronchioli terminali e respiratori (bronchiolite respiratoria, tubercolosi, polmonite, bronchiolite cellulosi) o che coinvolgono principalmente queste strutture (ad es, polmonite in via di organizzazione) o che sono distribuiti lungo i vasi linfatici (sarcoideosi, linfangite carcinomatosa) possono essere ragionevolmente diagnosticati mediante la TBLB ^{3,4}. Le indicazioni all'esecuzione di TBLB sono gli addensamenti nodulari o gli addensamenti periferici circoscritti e le pneumopatie diffuse infiltrative quando la diagnosi morfologica non può essere posta con metodiche meno invasive. È sempre indicato eseguire la biopsia dopo lo studio TC delle lesioni da campionare. I prelievi molto piccoli ottenuti mediante la TBLB possono talora non essere sufficienti per porre una diagnosi in particolare nei casi in cui, per le caratteristiche morfologiche, sono necessarie biopsie di grandi dimensioni per porre una diagnosi istologica definitiva (ad. es. nella polmonite interstiziale usuale, nella polmonite interstiziale desquamativa, nella polmonite interstiziale non specifica

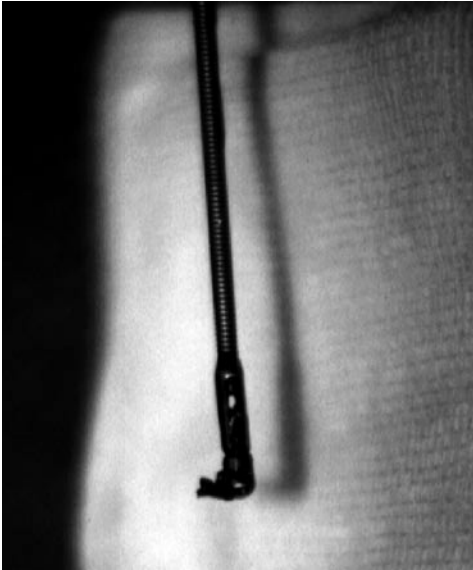


Figura 1. Pinza “Jumbo”. In questo modo le pinze biotiche non sono introdotte attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio e perciò, i campioni, frequentemente più larghi delle valve della pinza, non vengono lacerati.

tipo fibrosante). Pur essendo in questi casi la biopsia chirurgica del polmone il *gold standard* diagnostico, TBLB generose (ad es. utilizzando le pinze “Jumbo”, pinze flessibili di derivazione gastroenterologica modificate per l'utilizzo broncoscopico e che risultano quindi avere valve di maggiori dimensioni [9 x 3 x 9 mm] e utilizzabili solo in corso di broncoscopia rigida) (Fig. 1) possono permettere di ottenere prelievi di maggior dimensioni aumentando la resa diagnostica della procedura ⁵; questo risulta possibile ad esempio in particolari situazioni cliniche come nei processi interstiziali correlati alla polimiosite-dermatomiosite, alla *Graft Versus Host Disease* (GVHD), a tossicità polmonare da farmaci o in processi ad eziologia sconosciuta ⁴. La TBLB rimane comunque una procedura sostanzialmente a bassa morbilità tanto da poter essere eseguita anche nei pazienti meccanicamente ventilati in parti-

colare in corso di pneumopatia infiltrativa diffusa non diagnosticata, e questo per ovviare all'esigenza di una biopsia chirurgica del polmone. La frequenza di pneumotorace risulta essere più alta (14%) nei soggetti ventilati rispetto ai pazienti non ventilati (< 5%), tuttavia non sono registrate complicazioni serie ⁶⁷.

Tecnica

L'esecuzione sicura ed efficace della TBLB inizia con un'adeguata selezione e preparazione del paziente, che deve comprendere gli scopi e i rischi del procedimento. La broncoscopia e la TBLB devono essere effettuati in una sala apposita dotata di attrezzature per il monitoraggio della pressione arteriosa, del polso e della saturazione di O₂. Inoltre deve essere disponibile l'apparecchiatura per l'ossigenoterapia supplementare e per la rianimazione cardiopolmonare. Durante l'intervento deve essere presente un personale addestrato per il monitoraggio delle condizioni del paziente e per assistere il broncoscopista nell'esecuzione dei prelievi. L'uso della radioscopia durante la TBLB è tuttora discusso; tuttavia la maggior parte dei broncoscopisti la usa di routine durante l'esecuzione della TBLB ⁸. Il broncoscopista deve essere addestrato all'impiego dell'apparecchiatura radioscopica oppure deve avere a disposizione un personale addestrato durante l'intervento. La TBLB può essere eseguita sia mediante fibrobroncoscopio che broncoscopio rigido in anestesia generale. Esiste tuttora una controversia sul numero di biopsie da effettuare. Descombes et al. ⁹ hanno rivalutato i dati istologici e clinici di 530 TBLB consecutive effettuate in 516 pazienti immunocompetenti affetti o da pneumopatie infiltrative diffuse o da una lesione periferica localizzata del polmone o adenopatie ilari. Gli Autori hanno evidenziato come vi fosse una correlazione diretta fra il numero dei campioni ottenuti mediante la TBLB ed il rendimento dia-

gnostico generale (cioè 38% con 1-3 frammenti di tessuto contro 69% con 6 - 10, $p < 0,01$). Inoltre è stato dimostrato come un campionamento multiplo (almeno 10-12 biopsie transbronchiali) rappresenti il gold standard diagnostico nel rigetto del trapianto polmonare¹⁰. Pertanto se l'intervento procede normalmente, è ragionevole effettuare 7-8 biopsie (frammenti di tessuto validi!) per esame. Può essere necessario un maggior numero di biopsie se una parte del tessuto deve essere inviato per le colture o studi speciali. Curley et al.¹¹ hanno segnalato invece che tanto più grandi sono i prelievi biotici tanto più è probabile che gli stessi contengano tessuto diagnostico. In un altro studio gli Autori¹² hanno confrontato il rendimento diagnostico delle TBLB utilizzando pinze di varie dimensioni (dimensioni di $3 \times 0,9 \times 2$ contro $2 \times 1,5 \times 0,6$ millimetri, rispettivamente). Le pinze più grandi permettono di ottenere sensibilmente più tessuto diagnostico rispetto alla pinze di più piccole dimensioni e questo perché è possibile ottenere più tessuto alveolare. È essenziale una stretta collaborazione fra il broncoscopista, il personale di laboratorio e il patologo, se si vogliono ottenere i migliori risultati.

Indicazioni

L'introduzione nella pratica clinica della tomografia computerizzata ad alta definizione (HRCT), la valutazione dei pattern di imaging, unitamente allo stato immunologico del paziente e al decorso clinico della malattia rappresentano il momento cruciale per valutare l'utilizzo della TBLB e in particolare nell'approccio diagnostico pratico al paziente. Le principali indicazioni all'esecuzione delle TBLB sono gli addensamenti nodulari o gli addensamenti periferici circoscritti e le pneumopatie diffuse infiltrative quando la diagnosi non può essere posta con metodiche non invasive.

Applicazioni

Pneumopatie infiltrative diffuse

Una comprensione delle correlazioni tra anomalie radiologiche e caratteristiche patologiche è stata ottenuta con l'introduzione della HRCT. L'HRCT ha enormemente migliorato la risoluzione spaziale che può essere apprezzata dai radiologi toracici e ha permesso di definire meglio le lesioni attraverso l'interpretazione di caratteristiche morfologiche e distribuzione anatomica (analisi per patterns)¹³. In particolare il potenziale diagnostico differenziale fornito dalla HRCT si è dimostrato utile nel predire l'accuratezza diagnostica delle procedure invasive¹⁴⁻¹⁶ in presenza di alcuni patterns HRCT come il nodulare, consolidamenti alveolari, a vetro smerigliato, ad "albero in fiore", ispessimento dei setti interlobulari (pattern "perilinfatico") e addensamenti scavati in cui il rendimento diagnostico della TBLB risulta essere più elevato rispetto ad altri patterns (ad es. il reticolare)¹³.

La TBLB può essere considerata sempre di più una procedura di prima scelta nei pazienti affetti da pneumopatie infiltrative diffuse. Il primo passo è differenziare tra pazienti immunocompromessi e immunocompetenti^{17,18}.

I pazienti immunocompromessi che sviluppano malattia diffusa del polmone hanno di solito un esordio acuto con tosse, dispnea, febbre e spesso ipossiemia rapidamente progressiva¹⁷⁻¹⁹. In queste circostanze può essere difficile distinguere infiltrazioni neoplastiche del polmone da coinvolgimento polmonare di malattie collagene-vascolari o vasculiti, da iperidratazione, insufficienza cardiaca, infezioni opportunistiche o effetti tossici della chemioterapia, radioterapia, *graft-versus-host disease* (GVHD), rigetto acuto e cronico, e disordini polmonari idiopatici (es. proteinosi alveolare in soggetti neutropenici, danno alveolare diffuso, polmoni. In questi casi la TBLB può essere di

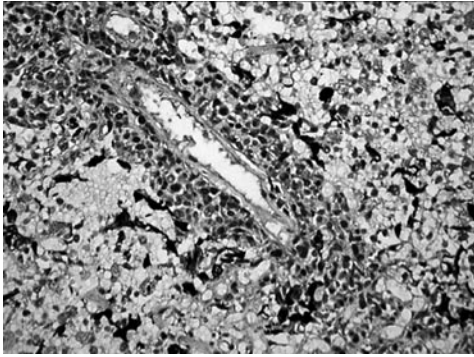


Figura 2. *Biopsia polmonare transbronchiale ottenuta da un paziente con interstizioptia polmonare. La caratterizzazione immunohistochimica (con anticorpi anti CD8) dell'infiltrato cellulare ha evidenziato un fenotipo anatomo-patologico compatibile con Linfoma a cellule T CD8+.*

ausilio alla diagnosi. È importante tuttavia sottolineare come le alterazioni patologiche non specifiche siano un reperto comune nei campioni ottenuti da TBLB nei pazienti immunocompromessi, ma che se interpretati nel contesto di uno specifico assetto clinico e dei pattern HRCT, possono contribuire alla definizione di una diagnosi specifica. Inoltre la possibilità di eseguire colorazioni speciali sui campioni da TBLB di pazienti immunodepressi rappresenta un ulteriore contributo per una migliore definizione diagnostica (Fig. 2)²⁰. Notevole interesse deve essere posto invece sull'impatto delle tecniche diagnostiche invasive (TBLB) sulla sopravvivenza nei pazienti immunocompromessi²¹. Infatti è stato dimostrato²² ad un'analisi multivariata nei pazienti immunocompromessi con infiltrati polmonari con un punteggio APACHE II (*acute physiology and chronic health evaluation*) > 20 e un ritardo > 5 giorni nello stabilire una diagnosi specifica, fossero variabili associate ad aumentata mortalità. Il valore aggiunto della TBLB nei pazienti sottoposti a BAL rimane controverso. Tuttavia in uno studio retrospettivo su pazienti immunocompromessi, la TBLB è risultata

più sensibile del BAL (77% vs. 48% nella malattia da HIV, 55% vs. 20% nelle neoplasie ematologiche, 57% vs. 27% nei riceventi trapianto di rene) e con poche e gravi complicanze²³.

Nei pazienti immunocompromessi le TBLB possono essere effettuate in anestesia generale con broncoscopio rigido e questo per poter ottenere un miglior controllo della ventilazione e del sanguinamento. Inoltre con questa modalità le pinze biotipiche non sono introdotte attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio e perciò, i campioni, frequentemente più larghi delle valve della pinza, non vengono lacerati ed inoltre è possibile utilizzare pinze di più grandi dimensioni (come già sottolineato). Il controllo della eventuale emorragia può essere completato con l'ausilio di un aspiratore rigido da 4 mm e l'utilizzo di palloncini di Fogarty.

Nei pazienti immunocompetenti, pur essendo il BAL una pietra miliare nella diagnostica della malattia diffusa del polmone (in particolare in corso di proteinosi alveolare, esposizione a polveri, malattie eosinofile polmonari, emorragia alveolare, linfangite carcinomatosa, carcinoma bronchioloalveolare e polmonite lipoidea)²⁴⁻²⁸, la TBLB deve essere considerata come procedura di prima scelta. Infatti mediante la TBLB è possibile ottenere prelievi con aspetti di per sé diagnostici in differenti quadri anatomopatologici come nella linfangite carcinomatosa, metastasi da neoplasia maligna, granulomatosi a cellule di Langerhans, linfangioleiomiomatosi, processi linfoproliferativi, infezioni (quando oltre agli aspetti morfologici compatibili sia possibile identificare nel tessuto l'agente infettivo), pneumoconiosi (in particolare silicosi)¹. Indagini immunohistochimiche possono aumentare la specificità diagnostica¹³. Altri patterns istologici monomorfi (polmonite organizzante, polmonite eosinofila, danno alveolare diffuso con o senza eosinofili, emorragia alveolare con o senza capillarite, proteinosi alveolare)²⁹ sono facilmente iden-

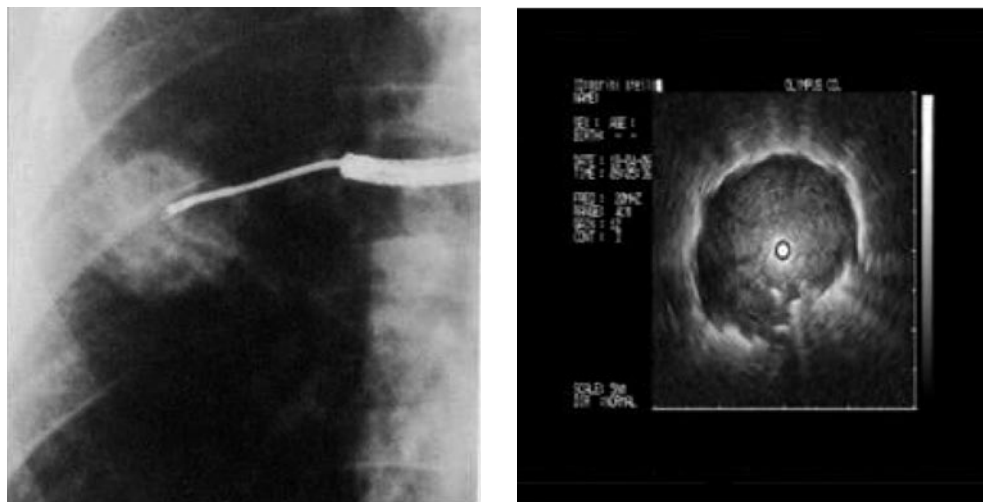


Figura 3. TBLB di neoformazione polmonare periferica sotto guida fluoroscopica (a) e sotto guida ecografica endobronchiale (b) che evidenzia area ipocogena circondata da orletto circonfenziale iperecogeno.

tificabili in piccoli frammenti di polmone come quelli ottenibili con la TBLB, ma sono più o meno non specifici e sono considerati diagnostici solo in accordo con i dati clinici, radiologici e di laboratorio.

I piccoli campioni ottenuti con TBLB possono non essere sempre sufficienti nei casi in cui le caratteristiche morfologiche siano valutabili solo con ampi volumi di tessuto (polmonite interstiziale usuale, polmonite interstiziale desquamativa, polmonite interstiziale non specifica varietà fibrosante). In questo contesto risulta tuttora molto discusso l'utilizzo della TBLB nella diagnostica di UIP (*Usual Interstitial Pneumonia*) dove al momento le biopsie polmonari chirurgiche rappresentano ancora saldamente il "gold standard" diagnostico. Tuttavia, del tutto recentemente, Berbesku et al.³⁰ hanno riportato che una "patchwork fibrosis" associata a focolai fibroblastici e/o honeycomb lung è presente nel 32% dei soggetti con IPF sottoposti a TBLB aprendo di fatto alla valutazione dell'utilizzo della biopsia polmonare transbronchiale nella diagnostica delle *Interstitial Lung Fibrosis*. Ancora più recente-

mente un altro gruppo ha dimostrato³¹ come le caratteristiche istologiche delle Polmoniti Interstiziali Idiopatiche croniche possano essere identificate o escluse su campioni ottenuti da TBLB più spesso di quanto precedentemente apprezzato utilizzando pinze biotiche flessibili di maggiori dimensioni (pinza "Jumbo") in broncoscopia rigida.

Lesioni periferiche localizzate del polmone

Processi polmonari nodulari periferici possono essere diagnosticati mediante TBLB. È stato dimostrato come la dimensione del nodulo polmonare (in particolare se questo è < ai 2 cm) rappresenti il fattore limitante del rendimento diagnostico della TBLB³². Recentemente, tuttavia si è evidenziato come l'ausilio dell'ecografia per via endoscopica (EBUS) migliori sensibilmente il rendimento diagnostico della TBLB in presenza di un nodulo polmonare periferico con diametro inferiore a 3 cm³³ (Fig. 3). Inoltre è stato dimostrato come la presenza del *bronchus sign* all'indagine TC predica per una elevato rendimento diagnostico della TBLB (80% quando è presente il bronchus

sign contro il 40% quando non presente)³⁴. Infine è in via di acquisizione un sistema di navigazione che integra un campo elettromagnetico e le informazioni TC per “mirare” le lesioni periferiche e i dati preliminari sul suo utilizzo risultano promettenti³⁵.

Controindicazioni e complicanze

Le condizioni che determinano piastrinopenia < 10.000 rappresentano una delle principali controindicazioni alla TBLB. Altre condizioni invece ad elevato rischio sono le alterazioni della coagulazione, l'ipertensione polmonare grave e una pregressa pneumonectomia.

Le principali complicanze della procedura sono sicuramente l'emorragia e lo pneumotorace. In particolare eventi emorragici possono verificarsi in circa il 2-3% delle procedure in pazienti immunocompetenti ma in più del 20% dei pazienti immunocompromessi^{8,36}. Lo pneumotorace in circa l'1,8% dei casi se la TBLB è eseguita in controllo radiologico e nel 3% se viene eseguita alla cieca; Nei pazienti in ventilazione meccanica la percentuale può raggiungere il 14% dei casi⁷.

Conclusioni

La TBLB rimane una procedura sostanzialmente a bassa morbilità. Esistono ancora controversie sul ruolo di questa procedura e sul timing del suo utilizzo. Tuttavia, l'introduzione dell'HRCT nella pratica clinica, la valutazione dei pattern di imaging, unitamente allo stato immunologico del paziente e al decorso clinico della malattia (acuto vs. cronico) rappresentano il momento cruciale per valutare l'utilizzo della TBLB.

Bibliografia

¹ Andersen HA, Fontana RS, Harrison EG Jr. *Transbronchoscopic lung biopsy in diffuse pulmonary disease*. Dis Chest 1965;48:187-92.

- ² Poletti V, Patelli M, Ferracini R, et al. *Transbronchial lung biopsy in infiltrative lung disease. The importance of the pathologic approach*. Sarcoidosis 1988;5:43-50.
- ³ Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, et al. *Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease*. Mayo Clin Proc 2002;77:1221-7.
- ⁴ Watanabe K, Higuchi K, Ninomiya K, et al. *Steroid treatment based on the findings of transbronchial biopsy in idiopathic interstitial pneumonia*. Eur Respir J 2002;20:1213-9.
- ⁵ Poletti V, Casoni GL, Chhajed PN, et al. *Value of transbronchial lung biopsy using jumbo forceps via rigid bronchoscope in diffuse lung disease*. Monaldi Arch Chest Dis, in press.
- ⁶ Bulpa PA, Dive AM, Mertens L, et al. *Combined bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy: Safety and yield in ventilated patients*. Eur Respir J 2003;21:489-94.
- ⁷ O'Brien JD, Ettinger NA, Shevlin D, et al. *Safety and yield of transbronchial lung biopsy in mechanically ventilated patients*. Crit Care Med 1997;25:440-6.
- ⁸ Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE. *Bronchoscopy in North America: the ACCP survey*. Chest 1991 Dec;100:1668-75
- ⁹ Descombes E, Gardiol D, Leuenberger P. *Transbronchial lung biopsy: an analysis of 530 cases with reference to the number of samples*. Monaldi Arch Chest Dis 1997;52:324-9.
- ¹⁰ Hopkins PM, Aboyou CL, Chhajed PN, et al. *Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients*. J Heart Lung Transplant. 2002;21:1062-7.
- ¹¹ Curley FJ, Johal JS, Burke ME, et al. *Transbronchial lung biopsy: can specimen quality be predicted at the time of biopsy?* Chest 1998;113:1037-41.
- ¹² Loube DI, Johnson JE, Wiener D, et al. *The effect of forceps size on the adequacy of specimens obtained by transbronchial biopsy*. Am Rev Respir Dis 1993;148:1411-3.
- ¹³ Colby TV, Swensen SJ. *Anatomic distribution and histopathologic patterns in diffuse lung disease: correlation with HRCT*. J Thorac Imaging 1996;1:1-26.
- ¹⁴ Cazzato S, Zompatori M, Burzi M, et al. *Bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in alveolar and/or ground-glass opacification*. Monaldi Arch Chest Dis 1999;54:115-9.

- ¹⁵ Zompatori M, Sverzellati N, Poletti V, et al. *High-resolution CT in diagnosis of diffuse infiltrative lung disease*. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:332-47.
- ¹⁶ Muller NL. *Computed tomography and magnetic resonance imaging: past, present and future*. *Eur Respir J* 2002;35(Suppl):3s-12s.
- ¹⁷ Poletti V, Costabel U, Semenzato G. *Pulmonary complications in patients with haematological disorders: pathobiological bases and practical approach*. *Semin Respir Crit Care Med* 2005;26:439-44.
- ¹⁸ Poletti V, Trisolini R, Tura S. *Pulmonary disease in patients with hematologic malignancies*. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002;19:29-45.
- ¹⁹ Ryu JH, Olson EJ, Midthun DE, et al. *Diagnostic approach to the patient with diffuse lung disease*. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1221-7.
- ²⁰ Katzenstein AL. *Transbronchial lung biopsy*. In: Katzenstein A-LA, Askin FB, Katzenstein A-L, et al. eds. *Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease*. Philadelphia: Saunders 1997, pp. 442-459.
- ²¹ Mayaud C, Cadranet J. *A persistent challenge: the diagnosis of respiratory disease in the non-AIDS immunocompromised host*. *Thorax* 2000;55:511-7.
- ²² Rano A, Agusti C, Benito N, et al. *Prognostic factors of non-HIV immunocompromised patients with pulmonary infiltrates*. *Chest* 2002;122:253-61.
- ²³ Cazzadori A, Di Perri G, Todeschini G. *Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients*. *Chest* 1995;107:101-6.
- ²⁴ Poletti V, Romagna M, Allen KA, et al. *Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of disseminated lung tumors*. *Acta Cytol* 1995;39:472-7.
- ²⁵ Bonaccorsi A, Cancellieri A, Chilosi M, et al. *Acute interstitial pneumonia: report of a series*. *Eur Respir J* 2003;21:187-91.
- ²⁶ Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, et al. *Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series*. *Eur Respir J* 2003;22:821-6.
- ²⁷ Carson KF, Williams CA, Rosenthal DL, et al. *Bronchoalveolar lavage in a girl with Gaucher's disease. A case report*. *Acta Cytol* 1994;38:597-600.
- ²⁸ White DA, Smith GJ, Cooper JA Jr, et al. *Hermansky-Pudlak syndrome and interstitial lung disease: report of a case with lavage findings*. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:138-41.
- ²⁹ Poletti V, Cazzato S, Minicuci N, et al. *The diagnostic value of bronchoalveolar lavage and transbronchial lung biopsy in cryptogenic organizing pneumonia*. *Eur Respir J* 1996;9:2513-6.
- ³⁰ Berbesku EA, Katzenstein AL, Snow JL, et al. *Transbronchial biopsy in usual interstitial pneumonia*. *Chest* 2006;129:1126-31.
- ³¹ Casoni G, Gurioli Ch, Gurioli C, et al. *Value of transbronchial lung biopsy using jumbo forceps via rigid bronchoscope in chronic idiopathic interstitial pneumonia*. ERS Congress 2007, Stockholm Electronic Poster Discussion.
- ³² Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. *Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules*. *Chest* 2000;117:1049-54.
- ³³ Paone G, Nicastrì E, Lucantoni G, et al. *Endobronchial ultrasound-driven biopsy in the diagnosis of peripheral lung lesions*. *Chest* 2005;128:3551-7.
- ³⁴ Gaeta M, Pandolfo I, Volta S, et al. *Bronchus sign on ct in peripheral carcinoma of the lung: value in predicting results of transbronchial biopsy*. *AJR* 1991;157:1181-5.
- ³⁵ Asano F, Matsuno Y, Tsuzuku A, et al. *Diagnosis of peripheral pulmonary lesions using a bronchoscope insertion guidance system combined with endobronchial ultrasonography with a guide sheath*. *Lung Cancer* 2008;60:366-73.
- ³⁶ Poletti V, Chilosi M, Olivieri D. *Diagnostic invasive procedures in diffuse infiltrative*. *Respiration* 2004;71:107-19.

METODICHE PERCUTANEE

Pierluigi Aliprandi

U.O.S.D. Pneumologia Interventistica, A.O. G. Salvini, Garbagnate Milanese (MI)

Introduzione

Le metodiche percutanee nell'approccio diagnostico-terapeutico alla patologia toracica hanno una antichissima storia: Ippocrate raccomandava il taglio intercostale, Paré utilizzava nel 1500 il drenaggio per la cura delle ferite di guerra, Laennec e Bulau nel XIX secolo hanno aperto la via all'utilizzo abituale della toracentesi e poi del drenaggio e infine Leyden che nel 1882 descriveva un agoaspirato polmonare transcutaneo ¹. Toracentesi, drenaggio toracico ed agoaspirati polmonari transcutanei rientrano oggi nei compiti clinici di routine dello pneumologo.

Toracentesi

Il ricorso alla toracentesi, primo e insostituibile mezzo di approccio al versamento pleurico, non va mai procrastinato, perché essenziale per l'impostazione dei successivi procedimenti diagnostico-terapeutici con accettabile incidenza di complicanze ².

Tecnica

Per la determinazione del punto di accesso, oltre a Rx e TC torace, viene utilizzata la semeiotica (alla percussione ipofonesi, all'auscultazione riduzione del murmure e pettiriloquia) e, ove possibile la guida ultrasonografica ³. Quando il versamento pleuri-

co è libero nel cavo solitamente la toracentesi viene praticata in VII spazio sull'ascellare posteriore. Deve sempre essere incannulata una vena periferica. La metodica comunemente utilizzata prevede, dopo un'accurata disinfezione della cute con soluzione iodata, l'esecuzione di anestesia locale (lidocaina 2% 5 ml) su cute, sottocute, peristio, spazio intercostale e pleura parietale. In pratica l'accesso con la punta dell'ago (22 G) va fatto in corrispondenza di una costa che deve essere raggiunta, iniettando progressivamente il farmaco, e poi oltrepassata subito cranialmente (l'arteria intercostale ha normale decorso presso il margine inferiore della costa superiore) giungendo ad oltrepassare la pleura parietale. Qui l'aspirazione deve evitare liquido pleurico, nel caso ciò non avvenga deve essere rivalutata l'adeguatezza della sede di accesso. In caso di toracentesi diagnostica, senza necessità di importante evacuazione di liquido, è possibile praticare l'anestesia con la normale quota di lidocaina in una siringa da 30-50 ml con la quale, dopo l'iniezione del farmaco, si procede direttamente al prelievo. Nel caso necessiti l'evacuazione di quote di liquido più importanti, o con elevata viscosità, vengono normalmente utilizzati set da toracentesi con aghi di vari diametri (16-19 G) o aghi con punta rientrante (per minimizzare il rischio di pneumotorace). Il liquido raccolto con toracentesi deve essere sottoposto ad esame

chimico-fisico; determinazione del pH, del glucosio, delle amilasi; esame citologico (conta cellulare differenziale ed esame morfologico); esame microbiologico e colturale. Possono essere effettuati esami immunologici e immunoenzimatici.

La prima e principale differenziazione da porre è tra trasudato ed essudato. Se le proteine sieriche sono normali, caratteristici del trasudato sono valori di albumina inferiori a 3 g/dl mentre valori superiori connotano l'essudato. Una diagnosi differenziale certa tra trasudato ed essudato viene posta in base ai criteri di Light: rapporto proteine totali liquido pleurico/proteine totali siero > 0,5; rapporto LDH liquido pleurico/ LDH siero > 0,6; LDH nel liquido pleurico > 2/3 del valore normale del siero ^{4,5}. Un utile strumento diagnostico aggiuntivo è costituito dal dosaggio del colesterolo nel liquido pleurico con un cut-off di 60 mg/dl ⁶.

L'aspetto del liquido è di aiuto diagnostico: un liquido ematico è solitamente dovuto a neoplasia, tubercolosi, trauma, infezioni; un liquido purulento ad empiema; un liquido maleodorante a sepsi da anaerobi. La determinazione del pH (norma pH 7,60) nel sospetto di empiema, caratterizzato da valori $\leq 7,2$, fornisce una pronta indicazione al posizionamento di drenaggio. Livelli analoghi di pH possono essere determinati anche da rottura esofagea, pleurite reumatoide, tubercolosi, urinotorace. In presenza di patologia neoplastica valori di pH inferiori a 7,3 rappresentano un cattivo indice prognostico ⁷. Valori di glucosio < 60 mg/dl sono caratteristici di empiema, pleurite reumatoide, lupus, tubercolosi, rottura esofagea, neoplasia. L'aspetto lattescente del liquido può essere indicativo di chilotorace, conseguente a lesione del dotto toracico (per neoplasie o traumi chirurgici) è caratterizzato da livelli di trigliceridi > 110 mg/dl, di colesterolo > 200 mg/dl, presenza di chilomicroni e assenza di cristalli di colesterolo ⁸. Un aumento delle amilasi nel liquido pleurico può essere

indicativo di pancreatite acuta, pseudocisti pancreatica, neoplasie (adenocarcinomi), rottura esofagea, gravidanza ectopica. In caso di versamento ematico deve essere effettuato un esame emocromocitometrico: valori superiori al 50% del siero caratterizzano l'emotorace. La presenza di neutrofili è indicativa di un processo infiammatorio acuto mentre una percentuale di eosinofili $\geq 10\%$ è caratteristica del versamento eosinofilo. Molteplici sono le patologie determinanti versamento eosinofilo ma caratteristicamente non la tubercolosi. La presenza di linfociti è caratteristica dei processi infiammatori cronici: valori superiori al 50-70% possono essere indicativi di neoplasia mentre valori > 85% possono caratterizzare tubercolosi, linfomi, chilotorace, sarcoidosi e pleurite reumatoide. L'esame citologico del liquido è caratterizzato da una sensibilità diagnostica che varia dal 40 all'87%. È bassa nel mesotelioma pleurico, nei sarcomi e nei linfomi mentre risulta più elevata negli adenocarcinomi. L'immunoistochimica ha ampliato le potenzialità diagnostiche dell'esame citologico del liquido pleurico. Il liquido prelevato con la toracentesi viene raccolto sterilmente ed inviato per esame microbiologico a fresco e colturale per aerobi, anaerobi e miceti ⁴. La resa diagnostica di questi esami effettuati di routine sul liquido pleurico è comunque bassa ⁹. Tra le metodiche biochimiche applicabili alla diagnostica del versamento pleurico particolarmente utile risulta essere la determinazione della adenosindeaminasi (ADA). Valori di ADA superiori a 50 U/l associati a un rapporto linfociti/neutrofili > 0,75 sono caratteristici della pleurite tubercolare ¹⁰.

Controindicazioni e complicanze

Non vi sono controindicazioni assolute ma solo relative coagulopatie (diatesi emorragiche, terapia anticoagulante) e infezioni della parete toracica. Le complicanze più comuni sono rappresentate da reazioni vaso-vagali, pneumotorace e sanguinamenti ². Nei pa-

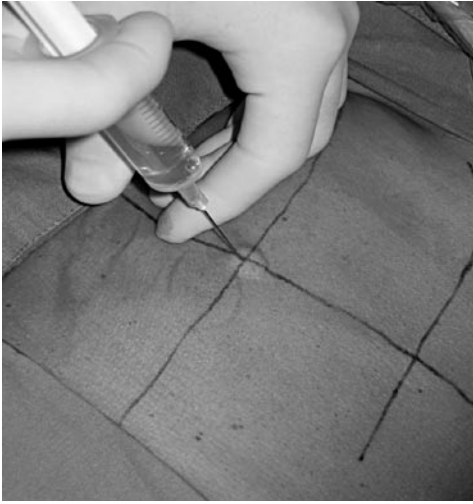


Figura 1. *Drenaggio toracico: anestesia locale.*



Figura 2. *Incisione con bisturi.*

zienti ventilati a pressione positiva il rischio di pneumotorace è maggiore. Prima dell'esecuzione è essenziale spiegare al paziente indicazioni e rischi della metodica, ed ottenere un consenso scritto.

Tra le complicanze descritte ma assai rare è da annoverare l'embolia gassosa.

Drenaggio toracico

Il drenaggio toracico rappresenta uno strumento essenziale nel trattamento dello pneumotorace, spontaneo o post-traumatico, dell'empitema pleurico, dell'emotorace, del chilotorace, del versamento pleurico recidivante che non risponde alla terapia pleurodetica e, infine, nel post-operatorio in toracoscopia e chirurgia toracica ¹¹.

Il polmone è sospeso nel cavo pleurico e mantenuto espanso dalla pressione negativa intrapleurica ¹². Una breccia nella parete o nel polmone provoca, per il gradiente pressorio che esiste tra cavo pleurico e ambiente esterno, l'entrata di aria nel cavo. Questa può accumularsi e determinare aumento di pressione nel cavo con conseguente spostamento del mediastino e possibili gravi

complicanze. Un drenaggio con valvola ad acqua consente, durante espirazione o tosse, la fuoriuscita dell'aria (quando la pressione nel cavo supera i 2 cm d'acqua di immersione del tubo nella bottiglia) ma non consente la risalita di liquido o aria fino al torace in inspirazione. Grazie a questo meccanismo si ottiene la progressiva fuoriuscita del liquido e/o dell'aria presenti nel torace attraverso il drenaggio. Nel pneumotorace l'indicazione al drenaggio è fornita dalla presenza di una raccolta aerea apicale ≥ 2 cm. Per raccolte inferiori può esservi indicazione alla sola osservazione clinica o all'aspirazione con ago ¹³. Nel versamento pleurico il drenaggio è sempre indicato in caso di empiema (pH $< 7,2$, glucosio < 60 mg/dl, LDH > 1000 U/dl) ¹⁴ e di emotorace. Nei versamenti recidivanti e nel chilotorace, dopo tentativi infruttuosi di pleurodesi, il drenaggio può rappresentare l'unico possibile mezzo terapeutico possibile. Nel post-intervento in chirurgia toracica e dopo toracoscopia il drenaggio con valvola ad acqua è un mezzo terapeutico obbligato ¹³. Il posizionamento del drenaggio toracico richiede l'esecuzione di una piccola toracotomia.



Figura 3. *Diastasi dei tessuti.*

Tecnica

Solitamente, dopo la profilassi antibiotica (cefalosporina o amoxiclavulanato) e dopo aver incannulato una vena dell'avambraccio del paziente, la toracostomia viene effettuata in V-VI spazio sull'ascellare media dell'emitorace da drenare. Nel pnx il drenaggio può essere posizionato anche in II spazio intercostale sull'emiclaveare. La scelta della sede di posizionamento del tubo di drenaggio può essere fatta con maggior accuratezza sotto guida ecografica¹⁵. Si pratica anestesia locale (lidocaina 2% 5-10 ml) con ago sottile (21G) in sottocute, periostio, margine costa superiore, tessuto intercostale, pleura parietale) con xilocaina 2%. Si aspira per accertarsi della presenza di aria o liquido. Si pratica una piccola incisione cutanea con bisturi (circa 6-12 mm), si esegue diastasi dei tessuti con forbice a punta smussa seguendo sempre il margine superiore della costa inferiore (per evitare danni all'arteria intercostale) fino ad arrivare alla pleura parietale ed infine si posiziona drenaggio toracico a punta smussa che viene collegato al sistema di raccolta con valvola ad acqua. Il sistema di raccolta può essere ad una o due camere



Figura 4. *Posizionamento del drenaggio.*

(quest'ultimo tipo viene solitamente utilizzato qualora debba essere praticata aspirazione a pressione negativa). Esistono in commercio drenaggi a una e a due vie (la seconda via serve all'infusione di liquidi o farmaci nel cavo). Nel pneumotorace, qualora le perdite aeree si cronicizzino è possibile collegare il drenaggio ad una valvola unidirezionale di Hamlich. La dimensione del tubo di drenaggio deve variare in base alle caratteristiche quantitative e qualitative del liquido o della perdita aerea da drenare. Nel pneumotorace, se le perdite aeree non sono massive può essere utilizzato un tubo di piccolo calibro (12-20 ch), se le perdite aeree sono importanti (pnx spontaneo recidivo) o il paziente è instabile e necessita di ventilazione meccanica la dimensione del tubo deve essere maggiore (da 24 a 28 ch)¹⁶. In caso di pneumotorace post-traumatico, ove è possibile siano presenti perdite ematiche deve essere posizionato un tubo di ampio diametro (28-36 ch). Nel versamento pleurico essudatizio parapneumonico o neoplastico può essere utilizzato un tubo di piccolo calibro (16-20 ch), se però la viscosità del liquido diviene elevata (pus o perdite ematiche) è necessario posizionare un tubo di



Figura 5. Valvola di Heimlich.

calibro maggiore. Controindicazione assoluta alla toracostomia per drenaggio è la sinfisi pleurica, i disordini della coagulazione rappresentano una controindicazione relativa. Le possibili complicanze sono rappresentate da crisi vagali, lesione dell'arteria intercostale, lesione polmonare, infezione, edema polmonare da riespansione^{13 14}.

La gestione quotidiana del drenaggio richiede di:

- verificare la connessione alla valvola di Hamlich o al sistema di raccolta con valvola ad acqua;
- valutare l'oscillazione del menisco;
- verificare che la punta del tubo sia immersa almeno 2 cm nell'acqua della bottiglia;
- controllare e/o rifare la medicazione;
- rilevare la quantità e la qualità delle secrezioni;
- sostituire il sistema di raccolta (quando il liquido aumenta).

Il drenaggio può essere rimosso:

- alla cessazione delle perdite aeree (nel pneumotorace tale cessazione deve essere di almeno 48 ore);
- quando la perdita di liquidi diviene inferiore ai 150 ml/die.

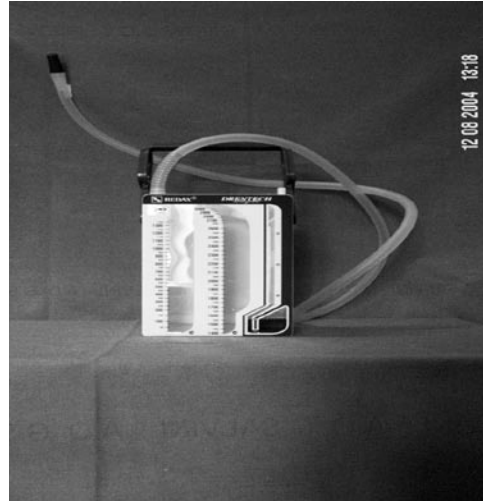


Figura 6. Bottiglia con valvola ad acqua.

In pratica alla regressione delle perdite aeree o con scarsa fuoriuscita di liquido da drenaggio, dopo controllo dell'RX torace che mostra polmone a parete, si chiude il drenaggio per 24 ore dopo di che si riapre il drenaggio e si fa tossire il paziente per confermare l'assenza di perdite aeree. Si prepara una sutura a "borsa da tabacco" intorno al toracostoma e, aiutati da un collaboratore, si asporta il tubo tenendo ben stretto tra le dita lo stoma ed il tessuto peristomale, per non fare entrare aria, mentre, contemporaneamente, si stringe la borsa di tabacco. Recenti dati in letteratura non evidenziano significative differenze nell'esecuzione di questa manovra al termine di una ispirazione o di una espirazione¹³.

Agobiopsia polmonare transcutanea

L'agoaspirato polmonare transcutaneo (TTNA) viene utilizzato nella diagnostica di noduli polmonari, masse, addensamenti parenchimali, masse del mediastino anteriore e medio, lesioni pleuriche e della parete toracica¹⁷⁻²⁰.



Figura 7. Agoaspirato lesione polmonare.

Nel sospetto di neoplasia polmonare o mediastinica, deve essere intrapreso un programma diagnostico completo che vede, dopo l'inquadramento clinico-fisiopatologico e gli studi di imaging (Rx e TC torace), una fibrobroncoscopia con le metodiche di prelievo ad essa legate (broncoaspirato, broncolavaggio, *brushing*, biopsie, agoaspirati) e infine, in caso di mancata diagnosi l'esecuzione del TTNA. Un programma diagnostico così impostato può avere una sensibilità assoluta nella diagnosi dei noduli polmonari^{13 21 22}. Una nuova indicazione alla metodica è venuta dagli studi di *screening* (da considerare comunque ancora in fase di studio) con tomografia computerizzata sui noduli polmonari solitari in soggetti a rischio che hanno elevato all'85% la percentuale delle neoplasie polmonari diagnosticate in stadio I²³.

Tecnica

Per l'esecuzione del TTNA, la guida fluoroscopica ha il vantaggio della rapidità di esecuzione e della visione diretta dell'inserimento dell'ago nella sede da biopsiare, con lo svantaggio di una modesta efficacia nella visualizzazione delle lesioni, delle strutture vascolari e delle bolle. La guida TC viene attualmente utilizzata con maggior frequenza perché consente l'agoaspirazione su lesioni parenchimali, ilari e mediastiniche anche di



Figura 8. Agoaspirato lesione mediastinica.

piccole dimensioni evitando, bolle e strutture vascolari. Gli svantaggi di questa metodica sono il prolungato tempo di esecuzione, gli alti costi e l'impossibilità di seguire in tempo reale la manovra²⁴⁻²⁶. L'ultrasonografia consente la guida per il TTNA su lesioni pleuriche, parenchimali periferiche e masse mediastiniche col vantaggio di rapidità di esecuzione, basso costo, assenza di radiazioni, visione in tempo reale, possibilità di evitare aree necrotiche ma è utilizzabile solo su lesioni che producono una finestra acustica (masse periferiche o lesioni mediastiniche)²⁷.

Si utilizzano aghi sottili, per esame citologico, e di largo calibro per campionamenti istologici. Diversi studi comparativi hanno dimostrato un'efficacia diagnostica uguale o minore dei campionamenti istologici rispetto all'aspirazione, per le patologie maligne con, al contrario, una superiorità per le patologie benigne ed il linfoma con modesto aumento percentuale di complicità. Nella pratica clinica vengono solitamente prima effettuate agoaspirazioni e, in seconda istanza, le agobiopsie con ago tagliente²⁸. Valutando un gruppo di 19 lavori (anni '80 e '90) sul TTNA comprendenti ognuno oltre 100 pazienti effettuati con differenti modalità, la sensibilità diagnostica varia tra il 72% ed il 99%, la specificità tra il 91% ed il 100%,

il valore predittivo positivo tra il 95% ed il 100% mentre il valore predittivo negativo risulta compreso tra il 48% ed il 98%. Il valore predittivo negativo e la percentuale delle diagnosi specifiche di benignità risulta relativamente basso in questa ampia casistica¹³. Il TTNA deve essere impiegato in presenza di personale medico in grado di affrontare le comuni complicanze a completamento di protocolli diagnostici comprendenti l'inquadramento clinico, fisiologico, patologico del paziente, gli studi di imaging (TC torace) e la broncofibroscopia con tutte le metodiche di prelievo ad essa correlate^{13 21 22}.

Complicanze

Complicanze comuni del TTNA sono lo pneumotorace (2-56% dei casi, con posizionamento di drenaggio nello 0-18% dei casi) ed i sanguinamenti (5% circa dei casi) mentre sono rare reazioni vaso-vagali, embolia gassosa, impianto di cellule tumorali lungo il tragitto dell'ago, torsione del polmone, tamponamento cardiaco, aspirazione di cisti da echinococco. Sebbene tali complicanze risultino in larga parte trattabili, i sanguinamenti e l'embolia gassosa possono risultare fatali¹³. L'incapacità del paziente a collaborare alla metodica, la ventilazione meccanica, gli esiti di pneumonectomia, le alterazioni della coagulazione, la trombocitopenia, la broncopneumopatia cronica ostruttiva severa e la presenza di bolle rappresentano i principali fattori di rischio²⁴.

Bibliografia

- 1 Marchetti G. *Storia della pneumologia interventistica*. In: Casalini AG. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer Verlag Italia 2007, pp. 3-13.
- 2 Sahn SA. *State of the art. The pleura*. Am Rev Respir Dis 1988;138:184-234.
- 3 Mayo PH, Goltz HR, Trafeshi M, et al. *Safety of ultrasound-guided thoracentesis in patients receiving mechanical ventilation*. Chest 2004;125:1059-62.
- 4 Maskell NA, Butland RJ. *BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults*. Thorax 2003;68:118.
- 5 Light RW, Macgregor ML, Luchsinger PC. *Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates*. Ann Intern Med 1972;77:507-13.
- 6 Hamm H, Brohan U, Missmahl HP. *Cholesterol in pleural effusion. A diagnostic aid*. Chest 1987;92:269-302.
- 7 Heffner JE, Heffnes JN, Brown LK. *Multi-level and continuous pleural fluid pH likelihood ratios for evaluating malignant pleural effusions*. Chest 2003;123:1887-94.
- 8 Hillerdal G. *Chyliform (cholesterol) pleural effusion*. Chest 1985;88:426-8.
- 9 Barnes TW, Olson EJ, Morghentaler TI, et al. *Low yield of Microbiologic studies on pleural fluid specimens*. Chest 2005;127:916-23.
- 10 Zucattosta L. *Il versamento pleurico: aspetti eziologici, diagnostici e clinici*. In: Casalini AG. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer Verlag Italia 2007, pp. 473-485.
- 11 Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. *Interventional pulmonology, procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians*. Chest 2003;123:1693-717.
- 12 G. Cumming. *Struttura e funzione del polmone umano. Trattato di Medicina Respiratoria M. Pasargiklian*. I volume. Padova: Ed. Piccin 1983, pp. 1-86.
- 13 Aliprandi PL, Rho B. *Drenaggio toracico, agobiopsie e metodiche percutanee. Consensus Conference Protocolli operativi in Pneumologia Interventistica*. Bologna 2006.
- 14 Colice GL, Curtis A, Deslaurier B, et al. *Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions. An evidence-based guideline*. Chest 2000;118:1158-71.
- 15 Tsai TH, Yang PC. *Ultrasound in the diagnosis and management of pleural disease*. Curr Opin Pulm Med 2003;9:282-90.
- 16 Baumann MH, Strange C, Heffner JE, et al. *Management of spontaneous pneumothorax. An American College of Chest Physicians Delphi consensus statement*. Chest 2001;119:590-602.
- 17 Protopapas Z, Westcott JL. *Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung and other cancer*. Radiology 1996;199:489-96.

- ¹⁸ Ben-Yeuda D, Pollack A, Okon E, et al. *Image guided core-needle biopsy in malignant lymphoma: experience with 100 patients that suggests the technique is reliable.* J Clin Oncol 1996;14:2431-34.
- ¹⁹ Lucidarme O, Howarth N, Finet JF, et al. *Intrapulmonary lesions, percutaneous automated biopsy with a detachable, 18-gauge, coaxial cutting needle.* Radiology 1998;207:759-65.
- ²⁰ Gleeson F, Lomas DJ, Flowr CDER, et al. *Powered cutting needle biopsy of the pleura and chest wall.* Radiology 1990;41:199-200.
- ²¹ Gasparini S, Ferretti M, Bichi Secchi E, et al. *Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses.* Chest 1995;108:131-7.
- ²² Welker JA, Alattar M, Gautman S. *Repeat needle biopsies combined with clinical observation are safe and accurate in the management of a solitary pulmonary nodule.* Cancer 2005;103:599-607.
- ²³ New York Early Lung Cancer Action Project. Available at: <http://NYELCAP.org>. Accessed March 17, 2004
- ²⁴ Nordestrom B. *Transthoracic needle biopsy.* N Engl J Med 1967;276:1081-2.
- ²⁵ Yankelevitz DF, Ilenschke CI, Koizumi JII, et al. *CT-guided transthoracic needle biopsy of small solitary pulmonary nodules.* Clin Imaging 1997;21:107-10.
- ²⁶ Katada K, Kato R, Anno H, et al. *Guidance with real-time CT fluoroscopy: early clinical experience.* Radiology 1996;200:851-6.
- ²⁷ Rubens DJ, Strang JG, Fultz PJ, et al. *Sonographic guidance of mediastinal biopsy: an effective alternative to CT guidance.* AJR Am J Roentgenol 1997;169:1605-10.
- ²⁸ Staroselski AN, Schwarz Y, Man A, et al. *Additional information from percutaneous cutting needle biopsy following fine needle aspiration in the diagnosis of chest lesions.* Chest 1998;113:1522-5.

LE BIOPSIE POLMONARI IN TORACOSCOPIA

Pier Anselmo Mori

U. O. di Pneumologia-Endoscopia Toracica, A.O. di Parma

Introduzione

Lo studio delle patologie del cavo pleurico rappresenta uno dei capitoli della moderna Pneumologia interventistica ¹. Mentre alcuni campi della pneumologia interventistica come la broncoscopia si arricchiscono continuamente di nuove metodiche, affrontando le metodiche volte allo studio della patologia pleurica, si evidenzia soprattutto la necessità di convincere lo specialista in malattie polmonari a conservare la professionalità e la competenza nell'esecuzione di tecniche ormai standardizzate ². A questo proposito i dati della letteratura sono scoraggianti se si considera che meno dei 2/3 dei pneumologi esegue durante la normale attività clinica una manovra semplice come il posizionamento di un drenaggio pleurico ³. In effetti in molte unità operative le procedure pleuriche sono state devolute al chirurgo toracico o al radiologo interventista, mentre dovrebbe essere il pneumologo a praticare non solamente la toracentesi, ma anche le manovre più complesse come il posizionamento di un drenaggio toracico, la pleurodesi e la toracosopia.

La toracosopia è una tecnica semplice, efficace e sicura che negli ultimi anni ha ripreso vigore grazie alle moderne tecniche video-assistite ⁴. Come riconosciuto e ufficializzato nelle linee guida ACCP ⁵ esistono due differenti tecniche, la toracosopia medica ⁶ e la toracosopia chirurgica ⁷ conosciuta come

VATS (*Video Assisted Thoracic Surgery*). La toracosopia medica è una metodica riservata ai pneumologi, si esegue in anestesia locale, generalmente in sala endoscopica, con costi bassi. Al contrario la VATS richiede una sala operatoria, si esegue in anestesia generale con il paziente intubato selettivamente per permettere la ventilazione di un singolo polmone, sono necessarie più sedi di introduzione per il toracoscopio e gli strumenti chirurgici; è una metodica generalmente riservata ai chirurghi toracici ⁸. La distinzione fra le due metodiche è riferita anche alle indicazioni.

La toracosopia medica ha come indicazioni diagnostiche e terapeutiche il versamento pleurico, la patologia pleurica e il pneumotorace. La VATS è indicata nel caso di patologia toracica o mediastinica complessa, compresa la possibilità di asportazione di masse polmonari ⁹.

Nel corso della toracosopia può essere necessario eseguire una biopsia polmonare. L'introduzione della VATS ha ridotto l'indicazione all'esecuzione delle biopsie polmonari in corso di toracosopia medica. La metodica però è stata usata per molti anni dai pneumologi ed è descritta come tecnica a completamento della toracosopia ¹⁰. Il pneumologo interventista deve quindi essere in grado di eseguire le biopsie polmonari per poter affermare di avere effettuato una toracosopia medica completa.

Tecnica

La biopsia polmonare eseguita in corso di VATS con suturatrice meccanica (EndoGIA) è eseguita con il paziente in anestesia generale ed è ritenuta una tecnica di pertinenza chirurgica, anche se alcuni pneumologi interventisti adottano tale metodica⁹⁻¹¹.

La toracosopia medica è però per definizione una tecnica eseguita in anestesia locale e pertanto anche le biopsie polmonari devono essere eseguite in anestesia locale. Gli strumenti necessari sono gli stessi che si utilizzano per la toracosopia medica¹². Inoltre sono necessari un trequarti isolato da 5mm, le pinze biotipiche coagulanti e un diatermocoagulatore (Fig. 1).

L'assenza di un versamento pleurico, per esempio nel caso di patologia interstiziale, non rappresenta una controindicazione alla toracosopia medica. In questi casi per entrare nel cavo pleurico si può utilizzare un ago da pneumotorace o trequarti di Boutin¹³. Si tratta di un piccolo trequarti di 2,8 mm che si utilizza per indurre il pneumotorace, in modo particolare quando non vi è liquido in cavità pleurica. Lo strumento prevede due mandrini, il primo appuntito che si utilizza per attraversare gli strati superficiali della cute sottocutaneo e arrivare nello spazio intercostale, il secondo, a punta smussa (per minimizzare il rischio di traumi accidentali a carico del parenchima polmonare), con il quale si entra nel cavo pleurico. Una volta penetrati nel cavo pleurico va tolto il mandrino e si procede all'insufflazione di aria. A questo punto, prima di insufflare l'aria, è necessario utilizzare l'apparecchio da pneumotorace (apparecchio di Morelli o apparecchio di Forlanini). Esso consente sia la misurazione delle pressioni pleuriche che di sospettare la presenza di aderenze (in caso di assenza di oscillazioni fisiologiche tra -5 e -10 cm di H₂O in rapporto con gli atti respiratori). Inoltre, donde il nome, consente di effettuare il pneumotorace utilizzando quantità note di

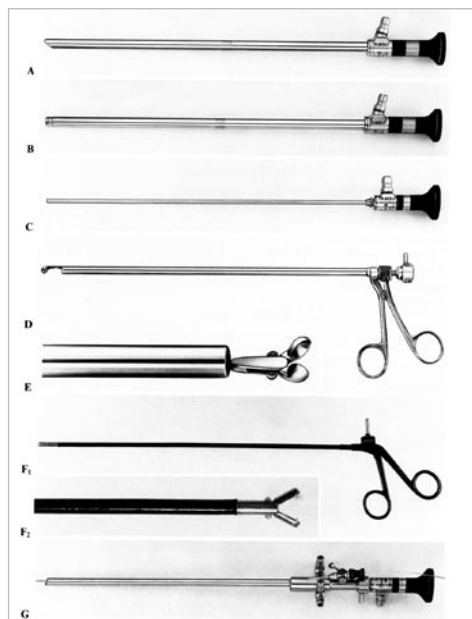


Figura 1. Ottiche dirette e laterale, pinza da biopsia, pinza per biopsie polmonari con diatermocoagulatore.

aria, evitando così il rischio di barotrauma¹². La radiografia toracica eseguita successivamente permetterà di individuare lo spazio intercostale più indicato per l'esecuzione della toracosopia.

Il paziente durante la toracosopia viene posizionato in decubito sul lato sano. Con il paziente in questa posizione il polmone è completamente collassato e si può eseguire la completa esplorazione della cavità pleurica.

Dapprima si procede all'esecuzione delle biopsie della pleura parietale. Successivamente si possono eseguire le biopsie polmonari. La zona prescelta per le biopsie è legata alla presenza di lesioni macroscopicamente evidenti. Si devono comunque evitare le biopsie a livello di formazioni bollose e delle scissure interlobari, sedi delle vene mediastiniche e scissurali.

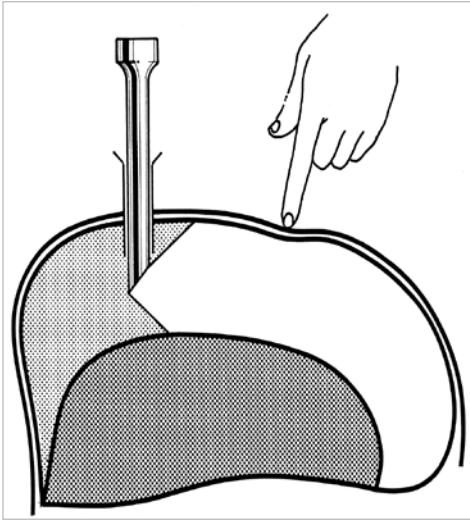


Figura 2. Esecuzione secondo punto di entrata sotto controllo endoscopico.

Le biopsie polmonari, in corso di toracosopia medica, possono essere eseguite con tre metodiche differenti ¹⁴:

1. La metodica più semplice utilizza per il prelievo di tessuto polmonare la pinza a cucchiaio con cui sono state eseguite le biopsie della pleura parietale. Con essa si afferra il polmone, si effettua una trazione sul tessuto e si ottiene una biopsia a strappo. Si utilizza una sola porta di entrata. Questa tecnica semplice permette di ottenere campioni di tessuto polmonare ma con i rischi di perdite aeree o di emorragie.
2. Normalmente per eseguire le biopsie del polmone si utilizza la pinza coagulante collegata ad un diatermocoagulatore, che permette la chiusura delle breccia polmonare. In questo caso sono necessarie due porte di entrata, una per il toracoscopio e una per la pinza coagulante; per la pinza coagulante si utilizza un trequarti di plastica o di metallo elettricamente isolato che viene introdotto in un diverso spazio intercostale, scelto sotto controllo endo-

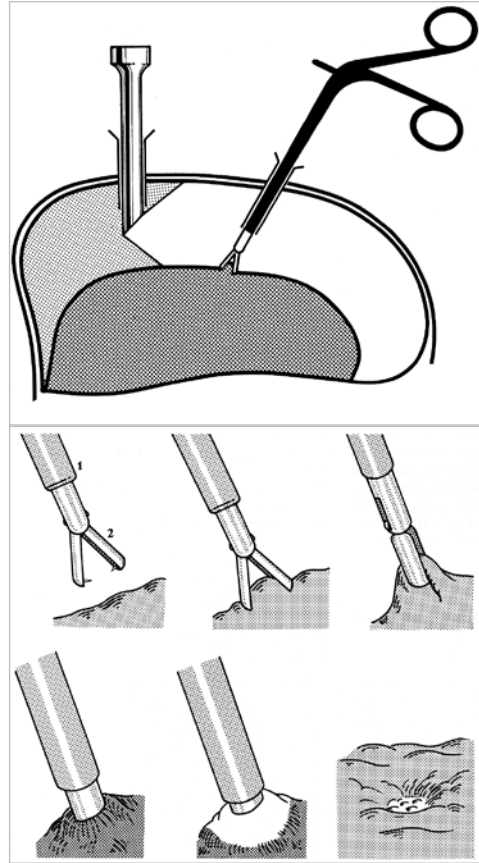


Figura 3. Esecuzione della biopsia polmonare mediante diatermocoagulatore. A destra particolare della metodica.

scopico (Fig. 2). Le pinze coagulanti vengono aperte e affondate nel parenchima in maniera tale da afferrare un frammento di polmone o la lesione individuata. Le pinze chiuse sono ritirate nel trequarti applicando una breve diatermocoagulazione di 80-100 W (Fig. 3). In questo modo si evitano perdite aeree o emorragiche e si possono ottenere campioni multipli da aree e lobi differenti, variabili fra 5-7 mm e 5-20 mg come peso ¹⁵.

3. L'avvento della metodica nota come mini-toracosopia ¹⁶, permette di eseguire la metodica utilizzando una sola porta d'entrata.

La tecnica semplice e efficace, impiega una pinza coagulante da 5 mm collegata ad un elettrobisturi e un minitorascopio da 2 mm. Essi vengono introdotti contemporaneamente attraverso il tre quarti operativo da 8 mm.

Al termine della Torascopia deve essere posizionato un drenaggio toracico per permettere la riespansione del polmone e il controllo di eventuali perdite ematiche/aria in caso di biopsie. Il drenaggio, generalmente collegato ad una semplice valvola ad acqua, deve essere rimosso dopo 24-48 h una volta documentata la completa riduzione del pneumotorace.

Raccomandazioni:

- la metodica migliore per eseguire la biopsia polmonare torascopica prevede l'utilizzo di una pinza coagulante, di un diatermocoagulatore e di una seconda porta di entrata Livello di Evidenza III, Grado di Raccomandazione B;
- la minitorascopia permette di eseguire le biopsie utilizzando la pinza coagulante e una sola porta di entrata torascopica Livello di Evidenza IV, Grado di Raccomandazione C.

Applicazioni

L'esecuzione di biopsie polmonari in corso di torascopia medica trova indicazioni in differenti patologie ¹⁷.

1. La diagnosi istologica delle patologie interstiziali nel paziente competente o immuno compromesso ha rappresentato per anni un campo di applicazione della torascopia medica. Veniva posta indicazione alla biopsia polmonare torascopica quando le tecniche meno invasive come il Lavaggio Bronco-Alveolare (BAL) o le Biopsie Trans-Bronchiali (TBB) non erano risultate dirimenti per la diagnosi. L'analisi delle biopsie ottenute mediante la torascopia medica in corso di malattie polmonari interstiziali ha dimostrato che la maggior parte delle biopsie è di buona qualità e che esse unite al dato clinico

e radiologico permettono la diagnosi nella maggior parte dei pazienti ¹⁸. Negli ultimi anni però le indicazioni alle biopsie polmonari in anestesia locale si sono ridotte sia per il miglioramento dell'imaging radiologico, ma soprattutto per la diffusione delle biopsie con sutratrice meccanica tipo "stapler" eseguite in VATS ¹⁹. Uno studio randomizzato controllato ha messo in evidenza i vantaggi della VATS anche rispetto alla biopsia polmonare toracocomico ²⁰. La biopsia polmonare durante VATS è pertanto indicata come la tecnica di elezione ^{1 21}.

Il nodulo polmonare periferico viene generalmente diagnosticato mediante la biopsia transbronchiale e l'agoaspirato transtoracico TAC guidato ^{22 23}. La sensibilità delle due metodiche combinate raggiunge il 90%. Dovendo eseguire un ulteriore approccio diagnostico sono indicate la biopsia durante VATS o la biopsia chirurgica, piuttosto che la biopsia polmonare in corso di torascopia medica ²⁴.

La diagnosi dei versamenti pleurici recidivanti rappresenta la principale indicazione della torascopia medica ¹⁰ ha come indicazione principale. Spesso alla base del versamento pleurico vi è una patologia polmonare sottostante: tumore del polmone, carcinomatosi, asbestosi. La biopsia della pleura viscerale e del parenchima polmonare sottostante viene pertanto eseguita dal pneumologo quando, durante la esplorazione del cavo, si evidenziano delle lesioni della pleura viscerale che possono avere l'aspetto di noduli o vegetazioni anche millimetriche. La torascopia riveste una particolare importanza quando si parla di mesotelioma ²⁵. In particolare le biopsie della pleura viscerale hanno come indicazione elettiva la stadiazione endoscopica della neoplasia. Infatti la presenza di una estensione della malattia neoplastica alla pleura viscerale cambia lo stadio da T1a (pleura parietale e diaframmatici) a T1b (pleura viscerale limitata) ²⁶. La torascopia permette di biopsiare anche quelle pic-

cole lesioni pleuriche viscerali sicuramente non visibili alla TAC con una accuratezza diagnostica che raggiunge il 90%²⁷. La variazione di stadio cambia la sopravvivenza dei pazienti in maniera statisticamente significativa e influisce pertanto sulla prognosi e sulla indicazione terapeutica²⁸.

Raccomandazioni:

- le biopsie polmonari durante VATS rappresentano il “Gold Standard” per lo studio delle interstiziopatie Livello di Evidenza III, Grado di Raccomandazione B;
- le biopsie della pleura viscerale sono necessarie per la corretta stadiazione del mesotelioma Livello di Evidenza III, Grado di Raccomandazione B.

Controindicazioni e complicanze

Le procedure toracoscopiche variano da Ospedale a Ospedale in rapporto alla strumentazione, all’anestesia, al trattamento post-operatorio, alle indicazioni, alle controindicazioni e all’aggressività con cui sono eseguite le biopsie della pleura e del polmone.

Pertanto affrontando il problema delle controindicazioni e delle complicanze, che si possono sempre manifestare durante una pur corretta manovra endoscopica, bisogna prima di tutto rammentare che, secondo i requisiti di accreditamento delle Unità Operative Pneumologiche²⁹, i servizi di endoscopia toracica possono eseguire le toracoscopie con le seguenti limitazioni:

- Unità Operative di II Livello (Ospedali Generali senza letti di Rianimazione e con consulenza di Chirurgia Generale): la toracoscopia è praticabile nei versamenti pleurici e nel pneumotorace con finalità diagnostiche e quando indicato pleurodesiche;
- Unità Operative di III Livello (Ospedali Generali con letti di rianimazione e con attività di Chirurgia Toracica): la toracoscopia può prevedere anche pratiche più invasive come la biopsia polmonare con pinze.

Inoltre il pneumologo endoscopista, prima di eseguire le pratiche più invasive come le biopsie polmonari, dovrà avere eseguito un adeguato training che preveda l’esecuzione in prima persona di almeno 50 esami in Unità Operative di III livello². Per il mantenimento di una sufficiente capacità pratica dovrebbero poi essere condotti almeno 15 esami/anno.

La principale controindicazione alla biopsia polmonare, analogamente alla toracoscopia in generale, è costituita dalle aderenze pleuriche estese che impediscono l’induzione del pneumotorace e di conseguenza impediscono o l’esecuzione della toracoscopia *tout court* oppure la visualizzazione del polmone.

Le altre principali controindicazioni alla biopsia polmonare toracoscopica sono:

- presenza di bolle enfisematose o di fibrosi polmonare avanzata con “polmone ad alveare” dimostrato dalla TAC. Infatti la possibilità di avere perdite aeree prolungate (> 7 gg) può essere importante anche se si utilizza la pinza coagulante¹⁸;
- ipertensione polmonare grave con pressione media del piccolo circolo > 35 mmHg;
- alterazioni della emocoagulazione;
- sospetto di aneurisma polmonare arterovenoso, la cisti idatidea e un tumore molto vascolarizzato;
- insufficienza respiratoria in ventilazione meccanica.

Inoltre, come già sottolineato, non si devono eseguire le biopsie a livello delle scissure interlobari, sedi delle vene mediastiniche e scissurali, per il rischio di emorragie.

Le complicanze sono rappresentate prima di tutto dalle perdite aeree persistenti con la necessità di prolungare non solo il tempo di mantenimento in sede del drenaggio toracico ma anche il ricovero ospedaliero. Altre complicanze sono le emorragie, la febbre e la recidiva di pneumotorace con necessità di riposizionare il drenaggio toracico.

Le biopsie polmonari vengono eseguite durante la procedura della toracoscopia medica. Durante l’esame può essere anche pre-

vista la pleurodesi mediante talco, che viene insufflato direttamente in cavo sotto controllo ottico (*talc poudrage*). Per evitare complicanze come l'insufficienza respiratoria acuta si consiglia di non eseguire la pleurodesi con talco insufflato quando sono state eseguite le biopsie polmonari ³⁰.

Raccomandazioni

- La biopsia polmonare toracoscopica deve essere eseguita nelle Unità operative di III° Livello Livello di Evidenza IV Grado di raccomandazione C.
- Si consiglia di non eseguire la pleurodesi con talco insufflato (*talc poudrage*) se durante la toracosopia sono state eseguite le biopsie polmonari, per evitare l'insorgere di insufficienza respiratoria acuta Livello di Evidenza III Grado di Raccomandazione B.

Bibliografia

- 1 Wahidi MM, Herth FJF, Ernst A. *State of the art: interventional pulmonology*. Chest 2007;131:261-74.
- 2 Casalini AG, Cavaliere S, Consigli GF, et al. *Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica*. Rass Patol App Respir 1997;12:293-355.
- 3 Tape TG, Blank LL, Wigton RS. *Procedural skills of practicing pulmonologists: a national survey of 1.000 membres of the American College of Physicians*. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:282-7.
- 4 Light RW. *Pleural Diseases*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins 2001.
- 5 Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. *Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians*. Chest 2003;123:1693-717.
- 6 Boutin C, Astoul P, Rey F, et al. *Thoracosopie médicale*. Rev Mal Resp 1995;12:505-8.
- 7 Di Falco G. *Videotoracosopia*. Milano: Masson 1999.
- 8 Mathur PN, Loddenkemper R. *Biopsy techniques in the diagnosis of pleural diseases*. In: Loddenkemper R, Anthony VB, eds. *Pleural Diseases*. Sheffield: European Respiratory Monograph 2002, pp. 120-130.
- 9 Rodriguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. *Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusions*. Eur Respir J 2006;28:409-22.
- 10 Loddenkemper R. *Thoracoscopy-state of the art*. Eur Respir J 1998;11:213-21.
- 11 Aliprandi PL, Guarneri A, Fasci A, et al. *Biopsie toracoscopiche nelle interstiziopatie polmonari*. V Congresso Nazionale di Pneumologia-UIP, Milano 6-9 ottobre 2004
- 12 Mori PA, Casalini AG, Melioli A. *Toracosopia medica: metodica e complicanze*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer 2006, pp. 461-72.
- 13 Boutin C, Viallat JR, Aelony Y. *Practical Thoracoscopy*. Berlin: Springer 1991.
- 14 Tassi GF, Aliprandi PL. *La biopsia polmonare toracoscopica*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer 2006, pp. 539-45.
- 15 Mathur PN, Astoul P, Boutin C. *Medical thoracoscopy. Technical details*. Clin Chest Med 1995;16:479-86.
- 16 Tassi GF, Marchetti GP. *Minithoracoscopy. A less invasive approach to thoracoscopy*. Chest 2003;124:1975-7.
- 17 Tassi GF, Davies RJO, Noppen M. *Advanced techniques in medical thoracoscopy*. Eur Respir J 2006;28:1051-9.
- 18 Vansteenkiste J, Verbeken E, Thomeer M, et al. *Medical thoracoscopic lung biopsy in interstitial lung disease: a prospective study of biopsy quality*. Eur Respir J 1999;14:585-90.
- 19 Poletti V, Casoni G. *Procedure diagnostiche invasive nelle malattie infiltrative diffuse del polmone*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer 2006, pp. 269-87.
- 20 Ayed AK, Raqhunathan R. *Thoracoscopy versus open lung biopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a randomised controlled trial*. J R Coll Surg Edin 2000;45:159-63.
- 21 American Thoracic Society. *American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias*. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:277-304.

- ²² British Thoracic Society. *Guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy*. Thorax 2001;56(suppl 1):i1-i21.
- ²³ Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. *BTS guidelines for radiologically guided lung biopsy*. Thorax 2003;58:920-37.
- ²⁴ Asamura H. *Thoracoscopic procedures for the intrathoracic diseases: the present status*. Respirology 1999;4:9-17.
- ²⁵ Astoul P, Menard O. *Quels critères diagnostiques pour le mésothéliome pleural malin (MPM)?* Rev Mal Respir 2006;23:11S29-11S35.
- ²⁶ Rush VW. *A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest group*. Chest 1995;108:1122-8.
- ²⁷ Boutin C, Schlessler M, Frenay V, et al. *Malignant pleural mesothelioma*. Eur Respir J 1998;12:972-81.
- ²⁸ Tassi GF, Marchetti GP. *Il versamento pleurico neoplastico primitivo (mesotelioma pleurico)*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer 2006, pp. 522-528.
- ²⁹ Rampolla C, Nardini F, Arossa W. *L'Unità Operativa di Pneumologia: programmazione, gestione, controllo. I requisiti per l'accreditamento secondo l'A.I.P.O.* Rass Patol App Respir 1996;11:426-35.
- ³⁰ Janssen JP. *Is thoracoscopic talc pleurodesis really safe?* Monaldi Arch Chest Dis 2004;61:35-8.

BRONCOSCOPIA TERAPEUTICA

Gianfranco Milani

S.O.C. di Pneumologia, Azienda ULSS 18, Rovigo

Sin dalle sue origini (G. Killian) la broncoscopia ebbe una finalità terapeutica. In seguito, con il perfezionamento della strumentazione e della metodica (Chevalier Jakson) la broncoscopia rigida estese le sue indicazioni anche alla diagnostica della patologie delle vie aeree.

Negli anni '60 in seguito alla diffusione del fibrobroncoscopio (S. Ikeda) dovuta alla sua indiscutibile facilità d'uso e tollerabilità da parte dei pazienti la broncoscopia con strumentazione rigida fu sul punto di essere completamente abbandonata.

Grazie all'applicazione in broncoscopia della tecnologia laser ^{1 2}, la broncoscopia operativa-terapeutica, ebbe un notevole sviluppo che riportò d'attualità il broncoscopio rigido definendo una nuova metodica che si può giustamente considerare una vera e propria chirurgia endoscopica endobronchiale ³. Questo rinnovato interesse per la terapia endoscopica recuperò anche altre metodiche di trattamento endoscopico già conosciute ma poco utilizzate come la crioterapia, l'elettrocoagulazione e la brachietrapia.

Un altro passo in avanti si ebbe in seguito negli anni '90, con l'introduzione delle protesi tracheobronchiali ¹², a completamento e supporto della resezione endoscopica laser assistita ⁴.

Dall'inizio degli anni '80 ad oggi, in tutto il mondo, la resezione endoscopica laser assi-

stita e l'applicazione delle protesi tracheobronchiali sono diventate le metodiche di trattamento palliativo/curativo più frequente delle neoplasie tracheobronchiali endoluminali maligne e benigne in fase pre-asfittica, nonché di patologie flogistiche quali le stenosi tracheali cicatriziali post-intubazione e altre meno frequenti ^{6 7}.

In questi ultimi anni infine sono state proposte altre tecniche endoscopiche, ancora in via di sperimentazione come la termoablazione a radiofrequenza nell'asma e la terapia di riduzione di volume polmonare per via endoscopica.

Principali indicazioni alla terapia endoscopica

Le patologie tracheobronchiali trattabili per via endoscopica possono essere divise in due grandi categorie: i tumori tracheobronchiali e le stenosi tracheali iatrogene. Rimane infine una miscellanea di altre patologie minori tracheobronchiali (granulomi, stenosi bronchiali post tubercolari, corpi estranei ignorati, etc.) meno frequenti ma in cui allo stesso modo la terapia endoscopica può essere di aiuto se non addirittura risolutiva ².

In generale tali patologie causano un'ostruzione delle vie aeree che, in rapporto all'entità della stenosi, provocano un quadro di dispnea di diversa gravità fino alla crisi asfittica con pericolo di vita. L'obiettivo del trattamento

palliativo/curativo endoscopico tracheo-bronchiale è la disostruzione e il mantenimento della pervietà vie aeree e, di conseguenza, un miglioramento della qualità di vita¹³.

Metodiche di disostruzione endoscopica

Sono oggi disponibili varie metodiche per il trattamento endoscopico dell'ostruzione delle vie aeree maggiori:

- 1) le tecniche di disostruzione meccanica assistita da:
 - laser;
 - elettrobisturi e APC;
 - crioterapia;
- 2) il posizionamento di Protesi tracheo-bronchiali;
- 3) la brachiterapia.

Queste metodiche possono essere usate singolarmente o in combinazione sia a scopo di cura che di palliazione. Possono altresì essere usate in combinazione con la radioterapia tradizionale, la chemioterapia, o prima di un trattamento chirurgico.

Non vi sono in letteratura studi controllati randomizzati e i dati sui risultati a lungo termine sono scarsi. I lavori presenti in letteratura con vaste casistiche raccomandano che i pazienti eleggibili per questo approccio terapeutico siano studiati e trattati da un team medico specialistico multidisciplinare in un centro in cui tali trattamenti endobronchiali siano eseguibili da personale esperto e in ambiente dedicato⁴⁻⁶.

La scelta del trattamento più idoneo dipende da vari fattori:

- urgenza del trattamento definito dal grado di dispnea: asfissia imminente con pericolo di vita;
- natura ed estensione della ostruzione (endoluminale o extrabronchiale);
- apparecchiature disponibili, esperienza dell'operatore, organizzazione del servizio di endoscopia.

Le metodiche di disostruzione bronchiale per via endoscopica richiedono, come qualsiasi

procedura chirurgica, un'attenta valutazione pre-operatoria rappresentata in particolare dalla broncoscopia diagnostica e dallo studio radiologico della lesione in modo da poter valutare correttamente il tipo di lesione, la sua estensione e i rapporti con le strutture limitrofe e la pervietà bronchiale oltre la stenosi.

La *broncoscopia diagnostica* è una fase importante e delicata, in quanto deve definire la sede, l'estensione e le caratteristiche endoscopiche della lesione, il grado dell'ostruzione e l'eventuale presenza di secrezioni post-stenotiche.

Nei pazienti ad alto rischio è consigliabile evitare qualsiasi manovra che possa causare sanguinamento e quindi aggravare la situazione respiratoria. Le biopsie della lesione, ad esempio, possono essere eseguite in seguito nel corso della resezione endoscopica. La tipizzazione istologica è assolutamente necessaria per confermare la diagnosi clinico-radiologica, programmare un percorso terapeutico e stabilire una prognosi, non è indispensabile per una disostruzione endoscopica effettuata in urgenza.

Lo *studio radiologico della trachea e dei bronchi principali* è fondamentale sia per una resezione endoscopica laser assistita che per il posizionamento di stent in sicurezza in pazienti con tumore tracheobronchiale.

Dato che molti pazienti richiedono un trattamento in emergenza, spesso uno studio radiologico completo non è possibile; gli esami radiologici effettuabili in rapporto alle condizioni del paziente ed al tipo di patologia sono:

- *Radiografia standard del torace in AP e LL*: fornisce informazioni essenziali sulla sede e l'estensione della lesione. In seguito, soprattutto in presenza di atelectasie, potrà essere utilizzata per confronto dopo il trattamento.
- *Radiografia del laringe in AP e LL*: nel caso di stenosi tracheali alte situate nel tratto extratoracico.
- *TC del torace*: consente lo studio dell'albe-

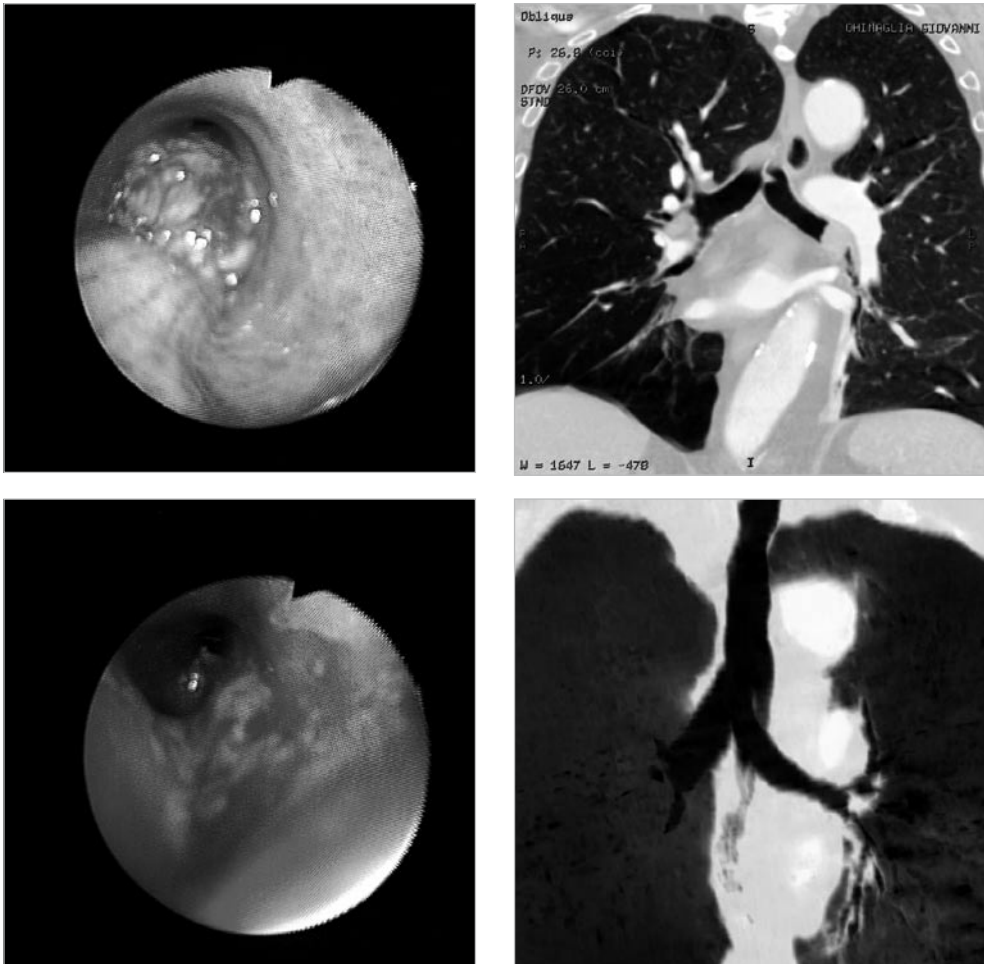


Figura 1. a), c) Neoplasia maligna del bronco principale sinistro in prossimità della biforcazione lobare in paziente con I.R da BPCO. Quadro endoscopico prima e dopo resezione laser (Nd-YAG) con il corrispondente quadro TC. b), d). In seguito il paziente è stato sottoposto a radioterapia.

ro tracheo-bronchiale, del mediastino e delle strutture vascolari. Attualmente le TC di ultima generazione sono molto veloci e creano quindi poco disagio al paziente. Le tecniche di "rendering" volumetrico consentono vari tipi di ricostruzione digitale delle immagini che possono essere molto utili nella pianificazione del trattamento, soprattutto quando la broncoscopia diagnostica non riesce a superare la stenosi (Fig. 1) ⁸⁹.

Oltre alle indagini endoscopiche e di imaging appena descritte sarà importante uno screening ematochimico completo di test della coagulazione, valutazione funzionale respiratoria (almeno l'emogasanalisi in urgenza), e una valutazione cardiologica dato che la maggior parte dei pazienti presentano comorbidità importanti quali la BPCO o malattie cardiovascolari ⁶.

Resezione endoscopica laser assistita

La resezione endoscopica con il becco del broncoscopio rigido o con pinza (detta anche resezione meccanica) si può considerare la prima tecnica di disostruzione endoscopica, la sola possibile un tempo, in caso di stenosi delle vie aeree centrali da vegetazione endoluminale con immediato pericolo di vita. Tale procedura se da un lato consente l'immediata ricanalizzazione è anche una metodica gravata, a causa dell'inevitabile importante sanguinamento, da elevata mortalità intraoperatoria. Nel tempo questa metodica si è evoluta grazie alla disponibilità di apparecchiature laser e delle nuove tecniche di resezione messe a punto da Dumon e Cavaliere. La terapia endoscopica delle ostruzioni centrali delle vie aeree va eseguita con broncoscopio rigido e in anestesia generale; ciò che consente la massima operatività e il controllo della ventilazione⁴⁻⁶. Il fibrobroncoscopio può essere utilizzato nelle lesioni periferiche a livello di bronchi lobari o segmentari, ma avendo sempre a disposizione la strumentazione rigida. Il miglioramento della ventilazione, in questi casi, non è in genere significativo ma la disostruzione può essere giustificata nel caso di infezioni post ostruttive.

Quasi tutti i trattamenti di resezione endoscopica laser assistita riportati nelle casistiche presenti in letteratura sono stati eseguiti con il ND:YAG che si è dimostrato laser più versatile e che meglio si adatta ai trattamenti endobronchiali. Il laser consente un immediata disostruzione nel 90% dei casi ed è quindi la metodica più indicata nelle situazioni di emergenza come d'altronde anche le protesi tracheobronchiali che tratteremo in seguito. Dopo la disostruzione si consiglia un'accurata rivalutazione e stadiazione della malattia dato che in alcuni casi selezionati e già definiti inoperabili vi può essere un recupero alla chirurgia³. Possono inoltre essere presi in considerazione pazienti con

tumore tracheobronchiale in fase *early* già giudicati inoperabili per motivi di carattere generale, in cui il trattamento laser a bassa potenza può essere risolutivo anche grazie ad un follow-up endoscopico stretto. Le varie tecniche possono essere associate e sono ripetibili nel tempo.

Le complicazioni più importanti sono il sanguinamento importante con immediate ricadute sugli scambi respiratori e la perforazione⁴.

In particolare la laser terapia può essere utile nelle patologie trattate di seguito sia a scopo palliativo che curativo.

Tumori tracheobronchiali maligni

La terapia laser per i tumori maligni è esclusivamente palliativa e va eseguita solo nei casi non trattabili chirurgicamente. I tumori tracheobronchiali localizzati a livello di trachea e bronchi principali possono essere difficilmente diagnosticabili in fase precoce con la sola Rx grafia standard del torace e diventano sintomatici solo quando hanno determinato un'ostruzione delle vie aeree superiore ai 2/3 del lume. In questa situazione una diagnosi precoce è di per sé difficile se non è suggerita da altri sintomi quale per esempio l'emottisi o il tirage inspiratorio che sono spesso il motivo per cui tali pazienti eseguono una broncoscopia.

Lo scopo principale della laser terapia è, come abbiamo già detto, quello di ricanalizzare le strutture tracheobronchiali ostruite per ristabilire una ventilazione adeguata e/o drenare le secrezioni post-stenotiche e risolvere infezioni (polmonite/ ascessi polmonari post ostruzione). È la localizzazione e l'aspetto macroscopico del tumore, e non il tipo istologico, che determinano l'indicazione alla laserterapia. I risultati migliori sono ottenuti nei tumori vegetanti endoluminali della trachea o dei bronchi principali data la facile accessibilità endoscopica e il fatto che sono anche le sedi dove l'ostruzione può causare le più gravi difficoltà respiratorie.

Questo tipo di trattamento è quindi particolarmente indicato in urgenza essendo in grado di ripristinare la pervietà delle vie aeree in modo a volte spettacolare per il paziente con notevole miglioramento della situazione respiratoria. Quindi è possibile ottenere un miglioramento delle condizioni generali del paziente che sarà, quindi, in grado di affrontare ulteriori trattamenti terapeutici (la terapia radiante e la chemioterapia) in condizioni migliori (Fig. 1).

L'ostruzione di bronchi lobari e segmentari non compromettendo in maniera importante la ventilazione, non consente un intervento di laser terapia efficace sia per la ridotta accessibilità con la strumentazione rigida, sia per il rischio di perforazione connesso alle pareti bronchiali così sottili soprattutto se il trattamento viene eseguito con strumentazione flessibile (che non consente un approccio tangenziale).

Tumori a malignità intermedia

Questo gruppo comprende alcuni tipi di tumore caratterizzati da crescita lenta ad *iceberg* e rara tendenza a metastatizzare. I più frequenti sono: il carcinoide tipico, l' adenoide cistico, i tumori misti, il carcinoma mucoepidermoide. Come per i tumori maligni, la terapia laser è principalmente palliativa o, in alcuni casi, utile per una migliore valutazione chirurgica. Una resezione radicale locale può essere raggiunta quando il tumore ha una piccola e ben localizzata base d'impianto ed un basso grado di malignità (ie il carcinoide tipico). I carcinoidi atipici, che spesso possono essere multipli, infiltrano profondamente la parete bronchiale con un aspetto simile al carcinoma broncogeno. In questi casi, la recidiva dopo laser terapia è rapida dato che può essere rimossa solo la parte endoluminale. Al contrario nei carcinoidi tipici ben differenziati polipoidi, con crescita esclusivamente intraluminale e con aspetto macro e microscopico (basso grado di crescita) benigno la laserterapia può essere curativa in modo radicale^{3 4 10}.

Tumori tracheobronchiali benigni

I tumori benigni delle vie aeree sono l'indicazione migliore per la laser terapia. Infatti la resezione laser endoscopica è ormai diventata la prima scelta terapeutica per tali tumori, poiché essi sono di solito polipoidi e raramente recidivano se la base del tumore viene adeguatamente trattata con il laser. La chirurgia dovrebbe essere limitata a quei casi che presentano anche uno sviluppo extraluminal^{3 4 6}.

Stenosi tracheali iatrogene

Le stenosi tracheali iatrogene comprendono le stenosi tracheali post-intubazione, post-tracheotomia, o *post sleeve resection*. Le stenosi tracheali post intubazione si possono presentare in diversi modi: dal semplice granuloma, alle stenosi a diaframma e nei casi più gravi come stenosi complesse in cui viene interessata tutta la struttura della parete tracheale. L'avvento della terapia endoscopica ha modificato notevolmente l'approccio al trattamento di queste patologie. In particolare, la ricanalizzazione laser deve essere considerata il trattamento di prima scelta nelle stenosi rapidamente ingrossanti con dispnea severa, evitando quindi la tracheotomia che apporterebbe un ulteriore danno a una trachea già gravemente lesionata.

Nelle stenosi a diaframma, con parete tracheale ancora conservata, il trattamento combinato laser più resezione meccanica del tessuto fibroso è il trattamento di elezione. Infatti con un oculato e preciso uso del laser il trattamento endoscopico può essere risolutivo e quindi indicato non solo in quei casi in cui per la presenza di comorbidità la terapia chirurgica non è possibile (Fig. 2)^{3 7}.

In caso di stenosi tracheale complessa, senza dispnea grave, l'indicazione per la terapia endoscopica dovrebbe essere valutata sulla base della possibilità o meno per il paziente di essere sottoposto ad intervento di chirurgia (resezione-anastomosi) che sicuramente nei soggetti giovani consente il recupero com-

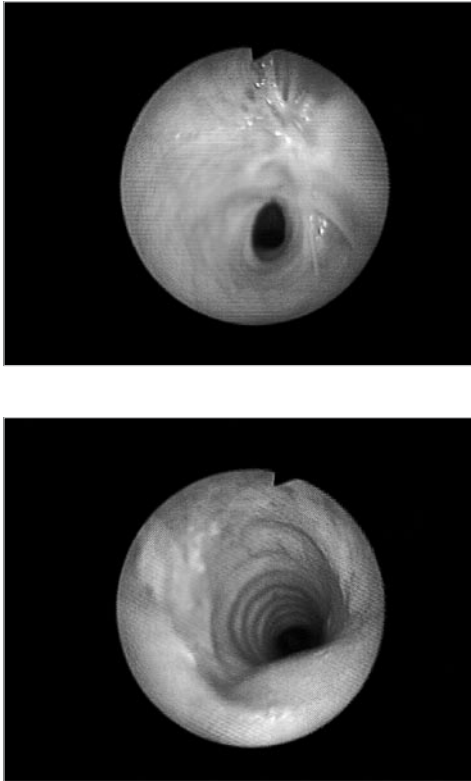


Figura 2. Stenosi tracheale cicatriziale post intubazione. a), b) quadro endoscopico e radiologico prima della resezione endoscopica e dilatazione con broncoscopio rigido. c) a 2 mesi di distanza dal trattamento endoscopico.

pleto della funzione respiratoria. Deve essere chiaro comunque che un trattamento endoscopico preliminare, in particolare la dilatazione meccanica, è utile per consentire una buona ventilazione e quindi garantire la sicurezza del paziente, la possibilità di ridurre significativamente la reazione infiammatoria che ha provocato la stenosi e per consentire la precisa delimitazione della estensione in altezza della stenosi risultando quindi vantaggioso per un successivo intervento chirurgico.

Nei pazienti inoperabili per le loro condizioni generali, se la terapia endoscopica ha permesso risultati stabili e soddisfacenti (in base all'età e a patologie associate, etc.), la chirurgia può non essere più necessaria in seguito. Inoltre in caso di recidiva siamo autorizzati a ritrattare questi pazienti con dilatazioni e/o con il posizionamento di protesi^{11 12 15}.

Protesi tracheobronchiali

Nel trattamento della patologia ostruttiva delle grandi vie aeree (trachea e bronchi principali) un posto di rilievo spetta sicuramente al posizionamento di protesi tracheobronchiali. Si tratta di una metodica di efficacia immediata, quando l'indicazione al posizionamento è corretta, e per tale motivo utilizzabile sia nelle situazioni di emergenza che di elezione. Il posizionamento di endoprotesi o stent a livello tracheo-bronchiale trova la sua principale indicazione nelle stenosi da compressione estrinseca delle grandi vie aeree e nella stabilizzazione delle vie aeree dopo laser terapia.

La prima protesi utilizzata, nel 1965, fu il cosiddetto "T tube" di Montgomery che dimostrò, la possibilità di trattare le stenosi

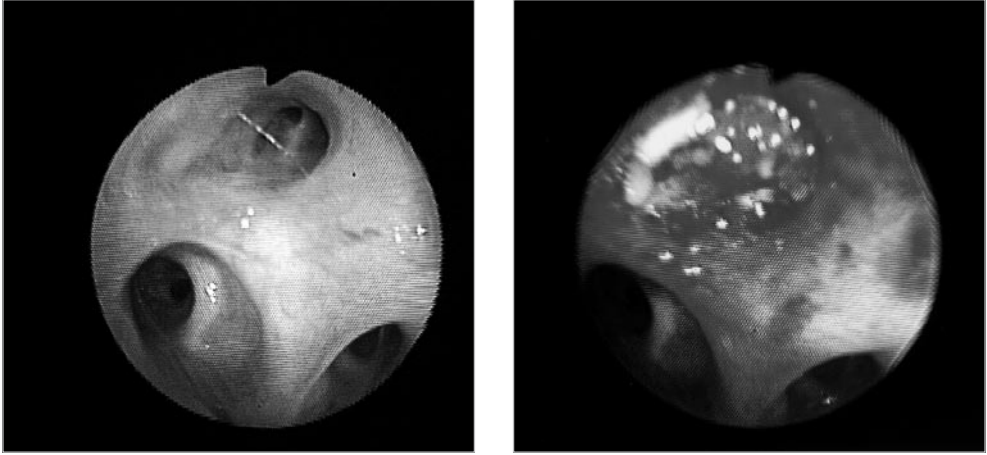


Figura 3. Tuberculosis bronchiale in paziente extracomunitario. a) granulazione tubercolare occlude il segmentario apicale del lobare superiore di destra. b) controllo a sei mesi dopo resezione endoscopica con elettrobisturi associata al proseguimento della terapia antitubercolare e steroidea.

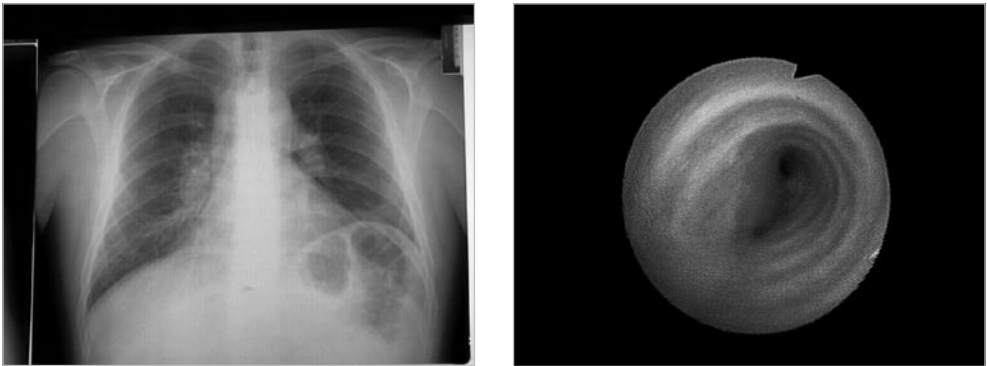
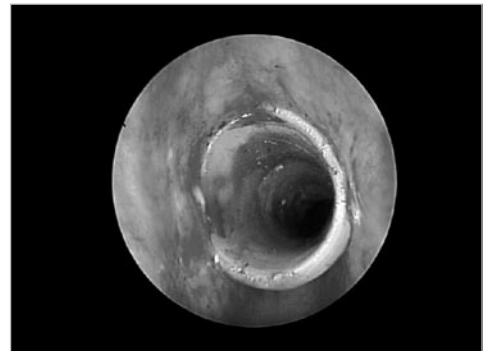


Figura 4. Stenosi tracheale da linfoma mediastinico con importante crisi asfittica a), b) e trattato in urgenza con posizionamento di protesi di Dumon c). In seguito il paziente ha eseguito chemioterapia con successo.

sottoglottiche sovrastomiali in pazienti già sottoposti a tracheotomia.

Nel 1990 Dumon ¹¹ con l'introduzione della protesi omonima in silicone, dà inizio all'utilizzo delle protesi tracheobronchiali sia nella patologia neoplastica che infiammatoria cicatriziale della trachea e dei bronchi. In seguito, grazie anche all'efficacia dimo-



strata dalla protesi di Dumon, molti altri Autori hanno proposto molti tipi di protesi utilizzando materiali di vario genere e modi-

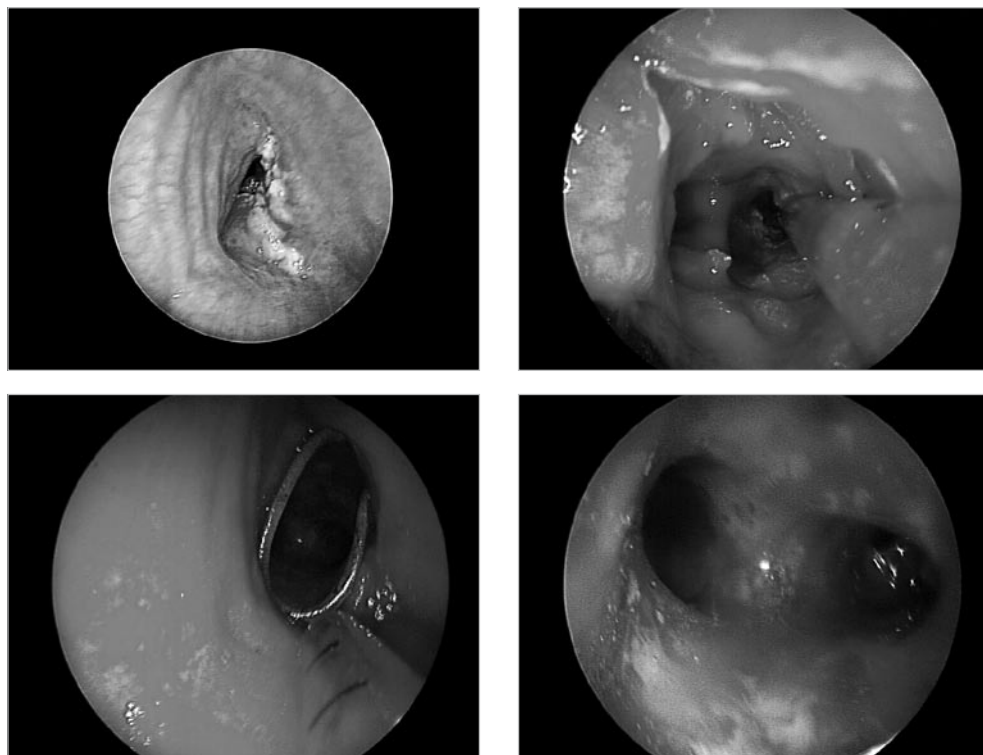


Figura 5. Stenosi serrata della trachea distale da neoplasia mediastinica con coinvolgimento della carena a), b) dopo resezione endoscopica + dilatazione, c), d) dopo posizionamento di Y stent di Dumon.

ficando protesi già in uso per altri organi (ad esempio il distretto vascolare).

Sono disponibili diversi modelli di protesi: di silicone, di acciaio o di altre leghe metalliche ^{11-13 15 17}. Le più utilizzate sono le protesi di silicone ideate da Dumon ¹¹, facili da posizionare e asportare, disponibili in varie misure e modelli, come ad esempio le Y rovesciate molto utili quando è coinvolta la biforcazione tracheobronchiale (Figg. 4-6) ¹⁴. Altri tipi di protesi autoespandibili silico che sono le Poliflex che presentano all'interno una struttura a maglia di poliestere. Esternamente sono prive di dispositivi di ancoraggio e rispetto alle Dumon la dislocazione è più facile se non viene scelto un calibro adatto. Interessante per il concetto di riprodurre la

struttura tracheale è la protesi di Freitag, definita *Dynamic stent*, costituita da anelli metallici aperti posteriormente e ricoperti in silicone. La parte posteriore è libera in solo silicone per facilitare l'eliminazione delle secrezioni con lo stesso meccanismo della pars membranacea tracheale ¹⁶.

Le protesi metalliche tracheobronchiali, inizialmente derivate da quelle vascolari, sono costituite da filamenti metallici disposti in vario modo. Tra queste ricordiamo le Gianturco stent in acciaio, denominate anche Z stent per il tipo d'intreccio della maglia d'acciaio. Altro tipo di protesi metalliche sono le Wallstent, in maglia di filo di cobalto ^{14 17}. Questi tipi di protesi metalliche "nude" presentavano l'inconveniente di lasciar filtrare tra le maglie

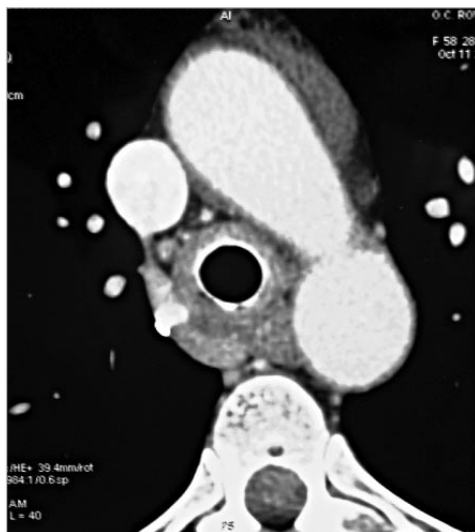


Figura 6. Carcinoma adenoide-cistico della trachea con coinvolgimento del 1/3 medio e inferiore della trachea e della carena. Prima della resezione endoscopica laser assistita a) e dopo il posizionamento di duplice protesi una Y stent ed un endoprotesi tracheale di DUMOM "a cannocchiale" b), c) data l'estensione della malattia.

il tessuto neoplastico che in a breve tempo inglobava la protesi stessa, rendendo inutile quindi il trattamento. Anche nel caso di patologia cicatriziale le protesi di metallo nude ripresentano le stesse problematiche che nelle stenosi neoplastiche. Le protesi metalliche sono state quindi rivestite con membrane di vario genere ma tale accorgimento è stato solo in parte efficace. Attualmente tra le metalliche la più utilizzata è la Ultraflex ricoperta, che può essere posizionata anche con fibrobroncoscopio. È costituita da una maglia formata da un singolo filo di nitinol (lega di nickel-titanio) che ha la caratteristica di rag-

giungere la sua forma definitiva quando la temperatura si rialza e quindi di stabilizzarsi dopo il posizionamento. Rispetto alle protesi in silicone di Dumon, si adatta meglio alle variazioni di calibro e alle curvature anomale. Per il suo corretto posizionamento spesso è necessaria una dilatazione preliminare con palloncino o con broncoscopio rigido, quando la stenosi è particolarmente rigida. Come le altre protesi metalliche la sua rimozione è molto complicata se non impossibile^{18,20}.

Di recente sono state commercializzate protesi metalliche in monofilamento di nitinol ricoperte e fornite di un dispositivo "a laccio" per la loro rimozione in caso di mal posizionamento o dislocazione (Taewong NITI-S) (Fig. 7). Lo stent è ricoperto da un triplo strato di poliuretano rinforzato, che le fornisce una discreta forza radiale. È fornita di marker radiopachi che ne consentono la

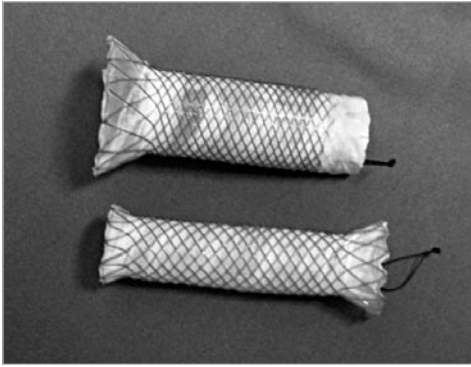


Figura 7. *Protesi metallica ricoperta ricoperta (Taewong Niti-s) tracheale e bronchiale con laccio per facilitarne la rimozione.*

visualizzazione nelle radiografie ed eventualmente anche il posizionamento in radioscopia^{20 21}.

Nelle stenosi tracheali post intubazione di tipo complesso con recidiva, dopo un preliminare trattamento di dilatazione, il posizionamento della protesi tracheale è indicato nei casi non operabili. Si è comunque visto, in particolare con le protesi silconiche, che se la protesi è ben scelta e posizionata in modo corretto si può giungere a una stabilizzazione che anche se non riporta la trachea ad un calibro normale può in ogni caso garantire una buona ventilazione e qualità di vita^{7 12 13}. In questi casi la protesi va tenuta in sede per lunghi periodi (circa 6-9 mesi) e regolarmente controllata. Le complicazioni più frequenti sono il ristagno delle secrezioni e la possibilità di formazione di reazioni granulomatose ai margini prossimale e distale (Fig. 8)¹⁷.

Elettrocatterizzazione e Argon Plasma Coagulation (APC)

L'azione dell'elettrobisturi si basa sulla trasformazione di energia elettrica, prodotta da un generatore elettrico ad alta frequenza e trasmessa ai tessuti da sonde unipolari di diverso tipo, in forma di calore. È utilizzabile

sia con strumentazione flessibile che rigida con le consuete differenze di operatività in favore del broncoscopio rigido. La casistica presente in letteratura è notevolmente inferiore per numerosità a quella del laser.

Il vantaggio rispetto al laser è rappresentato da costi di acquisto e gestione nettamente inferiori^{22 23}.

L'*Argon Plasma Coagulation* (APC) è invece una metodica di elettrocoagulazione non a contatto²¹, che sfrutta l'azione di un flusso di gas argon indirizzato attorno ad un elettrodo ad alta frequenza, che in pratica si comporta da conduttore di elettricità tra l'elettrobisturi e il tessuto che viene quindi coagulato. Ha un'azione superficiale e sicura, ma meno efficace del Nd:YAG laser o dell'elettrobisturi. È più indicato a scopo coagulativo nelle piccole lesioni sanguinanti che come tecnica di disostruzione²⁴.

Crioterapia

La crioterapia è l'applicazione del freddo estremo (- 80°C) per la distruzione del tessuto. Due meccanismi sono associati nel processo di crioterapia: il rapido congelamento produce cristalli intracellulari che portano alla morte della cellula, e in seguito determina il blocco della microcircolazione dovuto alla trombosi conseguente al danno endoteliale. In un secondo tempo si ottiene la necrosi di un più ampio volume di tessuto (in rapporto a quello direttamente congelato) che potrà essere rimosso dopo ore o giorni in sedute successive²⁵.

Proprio in base a queste sue caratteristiche non può essere utilizzata in situazioni di urgenza. I tessuti criosensibili sono quelli ricchi di acqua, mentre sono crioresistenti tutti gli altri (tessuti fibrosi, cartilagini) e da questo punto di vista la crioterapia dovrebbe essere esente dal rischio di perforazione. Le attuali indicazioni sono le ostruzioni tracheobronchiali non critiche e l'emottisi. I costi sono contenuti.

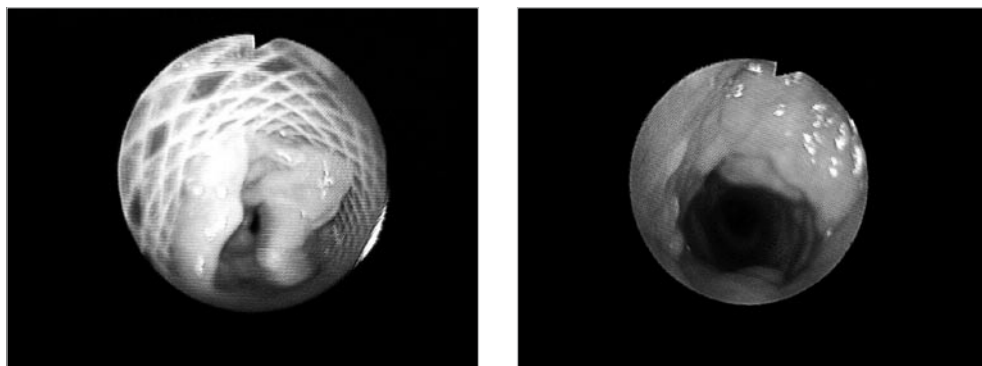


Figura 8. *Complicazioni frequenti nelle protesi tracheobronchiali: a) ingombro di secrezioni; b) reazione granulomatosa all'estremità (in questo craniale).*

Brachiterapia

L'irradiazione endobronchiale si ottiene introducendo a livello tracheo-bronchiale sonde radioattive (Iridio 192) mediante un catetere (*after loading*) con l'aiuto di un fibrobroncoscopio che ne consente il preciso posizionamento (*brachytherapy*).

Il trattamento ad alte dosi (HDR) viene eseguito usualmente in 6 frazioni ad intervalli di 1-3 settimane con dosi che possono variare tra i 2-30 Gy per frazione ad 1 cm circa dell'asse della sonda. Ancora oggi non è stato stabilito il dosaggio ottimale. Tale terapia è utilizzata sia a scopo palliativo, che curativo negli *early cancer* e nei carcinomi bronchiali non operabili. In particolare nel trattamento palliativo la brachiterapia ha l'obiettivo di stabilizzare la pervietà bronchiale e può essere utilizzata dopo la disostruzione con altre metodiche. Può essere eseguita ambulatorialmente. Alti i costi per attrezzatura e strutture (in generale i reparti di radioterapia). Le complicazioni più importanti sono la possibilità di fibrosi da radiazione ed emorragie anche fatali quando si supera la dose di 15 Gy²⁶.

Watanabe spigots

Di materiale siliconico ma particolari per la loro funzione, vale a dire l'occlusione di fistole bronco-pleuriche post chirurgiche o in casi di pneumotorace cronico in pazienti selezionati non chirurgici, sono i cosiddetti tappi di Watanabe (Watanabe spigots, Novatech France). Sono tappi di diversa misura, che presentano sulla superficie speroni simili a quelli delle Dumon stent con la stessa finalità di migliorarne l'ancoraggio. Si possono facilmente posizionare con il fibriobroncoscopio (meglio se attraverso il broncoscopio rigido) a livello di bronchi segmentari o anche lobari. Lo scopo è quello di chiudere la comunicazione tra vie aeree e cavo pleurico e quindi consentire la riespansione polmonare e la risoluzione dell'infezione che di solito l'accompagna²⁷.

La termoplastica endobronchiale nell'asma

L'asma bronchiale è una delle patologie respiratorie più frequenti e in continuo aumento. Sebbene le più moderne terapie farmacologiche siano riuscite ad ottenere un buon controllo della malattia, vi è un piccolo ma

significativo gruppo di pazienti che nonostante una corretta terapia presenta sintomi persistenti, frequenti riacutizzazioni e necessità di steroidi orali. Tali considerazioni hanno continuamente stimolato i ricercatori nel trovare nuovi tipi di trattamento anche in un'ottica di riduzione della terapia farmacologica³². Di recente è stata proposta da alcuni autori l'applicazione della termoplastica bronchiale nei pazienti asmatici.

La Termoplastica è una nuova procedura (Alair System) che originariamente era stata proposta per rinforzare la parete tracheo-bronchiale in quelle forme di bronchite cronica malacica con importante componente discinetica della pars membranacea.

La metodica consiste nell'applicazione di energia termica sviluppata da radiofrequenze controllate in grado di sviluppare il calore necessario (60-70°) a ridurre la massa della componente muscolare liscia nelle vie aeree con un effetto di riduzione della broncocostrizione mediata dalla contrazione muscolare²⁹. Tale effetto si ottiene tramite un catetere che, introdotto attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio, porta una sonda a canestro che, aperta nel lume bronchiale, entra in diretto contatto con le pareti. Dopo la somministrazione di calore in radiofrequenza di breve durata il canestro viene reintrodotto e il catetere diretto verso un nuovo distretto bronchiale³⁰.

Gli studi preliminari eseguiti su cani da Danek e et al.²⁸ riuscirono a determinare la temperatura ottimale per il trattamento e per i tempi di trattamento per ottenere la selettiva ablazione della muscolatura liscia delle vie aeree senza causare danni ad altri tessuti.

Brown et al.²⁹ studiarono un totale di 230 vie aeree di diametro compreso tra 2,5 e 15 mm in 6 cani. La riduzione della componente muscolare liscia bronchiale permise di ottenere un significativo aumento della misura del lume dei bronchi sia in stato di rilassamento che in stato di contrazione ottenuta con test alla metacolina.

Miller³⁰ ha dimostrato che l'applicazione della termoplastica bronchiale alle vie aeree in esseri umani poteva essere ben tollerata. In 9 pazienti, da sottoporre in seguito a resezione chirurgica polmonare per cancro del polmone, l'intervento di Termoplastica fu eseguito in corso di broncoscopia preoperatoria almeno tre settimane prima dell'intervento programmato. All'esame istologico, dopo resezione chirurgica, il trattamento aveva determinato una significativa riduzione della massa muscolare liscia nelle vie aeree e l'effetto era rimasto confinato alla parete bronchiale e all'immediata regione peribronchiale.

Infine Cox et al.³¹ hanno studiato la sicurezza della termoplastica in 16 soggetti affetti da asma moderata. Furono studiati con spirometria, test alla metacolina, *peak flow* quotidiano, sintomi e consumo di farmaci in un follow-up a 12 settimane, 1 anno e due anni. Tutti i pazienti mostrarono miglioramento alla risposta al test di provocazione, aumento dei giorni liberi da sintomi e miglioramento del *peak flow*. La terapia fu ben tollerata e la diminuzione della reattività bronchiale fu osservata per almeno due anni.

Anche se gli studi di Cox⁹ stanno a dimostrare che la termoplastica può diventare un'opzione terapeutica nell'asma persistente, vi sono alcune considerazioni che devono essere ben ponderate. Il follow-up dei pazienti riguarda solo 2 anni, e ad oggi non si possono fare previsioni di efficacia o l'insorgenza di nuove problematiche in tempi più lunghi. Altro dato da considerare è che oggi una delle maggiori evidenze nell'asma è che si tratta di una patologia infiammatoria localizzata prevalentemente nelle vie aeree periferiche in particolare nelle forme più gravi e la termoplastica bronchiale non raggiunge le vie aeree più periferiche. Studi pilota sono in corso in pazienti con asma severo e dovremo aspettare i risultati a lungo termine di questi studi prima di utilizzare questa metodica che quindi è da ritenersi ancora sperimentale³².

Riduzione di volume polmonare per via broncoscopica

In questi ultimi anni grazie all'invenzione di particolari valvole unidirezionali, ha cominciato a prendere forma l'idea di poter ottenere per via endoscopica, in pazienti con enfisema polmonare, lo stesso miglioramento funzionale dato dalla LVRS (*Lung Volume Reduction Surgery*), naturalmente evitando i rischi connessi all'intervento chirurgico. Tali valvole unidirezionali sono in grado di evitare la ventilazione di segmenti o lobi polmonari durante l'inspirazione e consentire invece la fuoriuscita dell'aria durante l'espirazione. Ciò determina quindi una progressiva riduzione di volume di segmenti polmonari ventilati e ma non perfusi e quindi inutili nell'economia generale della funzione respiratoria³³.

Queste valvole unidirezionali hanno una struttura in nitinol ricoperto che assomiglia a quella delle protesi autoespansibili, e sono rivestite all'interno con uno strato sottile di silicone. Al loro interno è presente una valvola che permette la fuoriuscita dell'aria solo durante l'espirazione con lo stesso meccanismo della valvola di Heimlich. L'ancoraggio alla parete bronchiale avviene con lo stesso meccanismo delle protesi autoespandibili. I risultati ottenuti negli studi sinora pubblicati non sono ancora definitivi dato che il numero di pazienti studiati è ancora limitato come anche il periodo di osservazione. Il dato più significativo è un miglioramento della tolleranza allo sforzo. Le complicanze sono state di carattere infettivo e alcuni casi di pneumotorace³⁴. È verosimile che una migliore selezione dei pazienti da sottoporre a tale trattamento possa effettivamente portare agli stessi risultati della LVRS senza i costi e i rischi della chirurgia³⁵.

Bibliografia

- 1 Toty L, Personne C, Colchen A. *Utilisation d'un faisceau laser YAG a conduction souple pour le traitement endoscopique de certaines lesion tracheo-bronchiques*. Rev Fra Mal Resp 1979;7:57-60.
- 2 Dumon JF, Reboud E, Garbe L, et al. *Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection*. Chest 1982;8:278-84.
- 3 Cavaliere S, Venuta F, Foccoli P, et al. *Endoscopic treatment of malignant airway obstruction in 2,008 patients*. Chest 1996;110:1536-42.
- 4 Dumon JF, Shapsay SM, Borcerau J, et al. *Principles for safety in the application of neodymium-YAG laser in bronchology*. Chest 1984;96:163-8.
- 5 Vitacca M, Natalini G, Cavaliere S, et al. *Breathing pattern and arterial blood gases during Nd-YAG laser photo-resection of endobronchial lesions under general anesthesia*. Chest 1997;112:1466-73.
- 6 AIPO: Gruppo di Studio Endoscopia Toracica. A cura di: Casalini A, Cavaliere S, Consigli GF, et al. *Standard operativi e linee guida in Endoscopia Toracica*. Rass Patol App Respir 1997;12:293-355.
- 7 Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D. *Interventional pulmonary procedures. Guidelines from the American College of Chest Physicians*. Chest 2003;123:1693-717.
- 8 Choi YW, Mc Adams HP, Jeon SC, et al. *Low-dose spiral TC: application to surface rendered three dimensional imaging of central airways*. J Comput Assist Tomogr 2002;26:335-41.
- 9 Boiselle PM, Reynolds KF, Ernst A. *Multipolar and three dimensional Imaging of the central airway with multidetector CT*. AJR 2002;179:301-8.
- 10 Sutedja TG, Schreurs AJ, Vanderschueren RG, et al. *Bronchoscopic therapy in patients with intraluminal typical bronchial carcinoid*. Chest 1995;107:556-8.
- 11 Dumon JF. *A dedicated tracheobronchial stent*. Chest 1990;97:328-32.
- 12 Dumon JF, Cavaliere S, Diaz-Jimenez JP, et al. *Seven-year experience with the Dumon prosthesis*. J Bronchol 1996;3:6-10.
- 13 Becker HD. *Stenting of the central airways*. J Bronchol 1995;2:88-106.

- ¹⁴ Kvale PA, Simoff M, Prakash UB. *Palliative care in diagnosis and management of lung cancer: ACCP Evidence-Based Guidelines*. Chest 2003;123:284S-311S.
- ¹⁵ Dutau H, Toutblanc B, Lamb C, et al. *Use of the Dumon Y-Stent in the management of malignant disease involving carina*. Chest 2004;126:951-8.
- ¹⁶ Strausz J. *Management of postintubation tracheal stenosis with stent implantation*. J Bronchol 1997;4:294-6.
- ¹⁷ Freitag L. *Tracheobronchial stents*. Eur Respir Monogr 1998;3:105.
- ¹⁸ Bolliger CT, Heitz M, Hauser R, et al. *An airway wallstent for the treatment of tracheobronchial malignancies*. Thorax 1996;51:1127-9.
- ¹⁹ Bolliger CT, Breitenbuecher A, Brutsche M, et al. *Use of studded Polyflex stents in patients with neoplastic obstructions of the central airways*. Respiration 2004;71:83-7.
- ²⁰ Iwamoto Y, Miyazawa T, Kurimoto N, et al. *Interventional bronchoscopy in the management of airway stenosis due to tracheobronchial tuberculosis*. Chest 2004;126:1344-52.
- ²¹ Shin JH, Song HY, et al. *Treatment of tracheobronchial obstruction with a polytetrafluoroethylene-covered retrievable expandable nitinol stent*. J Vasc Interv Radiol 2006;17:657.
- ²² Van Boxem T, Muller M, Venmans B, et al. *Nd:YAG-laser versus bronchoscopic electrocautery for palliation of symptomatic airway obstruction: a cost-effectiveness study*. Chest 1999;116:1108-12.
- ²³ Sutedja G, Van Boxem TJ, Schramel FM, et al. *Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd:YAG-laser to treat airway tumors*. J Bronchol 1997;4: 101-5.
- ²⁴ Reichle G, Freitag L, Kullmann E, et al. *Experience with argon plasma coagulation in bronchology: a new method-alternative or complementary*. J Bronchol 2000;7:109-17.
- ²⁵ Homasson JP. *Cryosurgery and electrocautery*. Eur Respir Monogr 1998;3:106-23.
- ²⁶ Gustafson G, Vicini F, Freedman L. *High dose rate endobronchial brachytherapy in the management of primary and recurrent bronchogenic carcinoma*. Cancer 1995;75:2345-50.
- ²⁷ Watanabe Y, Matsuo K. *Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigots*. J Bronchol 2003;10:264-7.
- ²⁸ Danek CJ, Lombard CM, Dungworth DL, et al. *Reduction in airway hyperresponsiveness to methacholine by the application of RF energy in dogs*. J Appl Physiol 2004;97:1946-53.
- ²⁹ Brown RH, Wizeman W, Danek C, et al. *Effect of bronchial thermoplasty on airway distensibility*. Eur Resp J 2005;26:277-82.
- ³⁰ Miller JD, Cox G, Vincic L, et al. *A prospective feasibility study of bronchial thermoplasty in the human airway*. Chest 2005;127:1999-2006.
- ³¹ Cox G, Miller JD, McWilliams A. *Bronchial thermoplasty for asthma*. AJRCCM 2006;173:965-9.
- ³² Bel EH. *"Hot Stuff". Bronchial thermoplasty for asthma*. Am J Respir Crit Care Med 2006;173:941.
- ³³ Snell GI, Holsworth L, Borill ZL. *The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prosthesis: a pilot study*. Chest 2003;124:1073-80.
- ³⁴ Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, et al. *Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema*. Am Rev Respir Crit Care Med 2005;171:453-60.
- ³⁵ Gasparini S. *La riduzione di volume polmonare broncoscopica nell'enfisema*. In: Casalini AG, ed. *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer 2007.