

STRUMENTI
PER LA DIDATTICA E LA RICERCA

– 192 –

MASTER IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Comitato ordinatore

Lorenzo Corbetta (coordinatore)

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Massimo Pistolesi

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi di Firenze

Angelo Raffaele De Gaudio

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze

Segreteria organizzativa

Irene Bellesi

Lorenzo Picchiotti

Hot Topics in Pneumologia Interventistica

a cura di
Lorenzo Corbetta

Firenze University Press
2017

Hot Topics in Pneumologia Interventistica / a cura di Lorenzo Corbetta. – Firenze : Firenze University Press, 2017.
(Strumenti per la didattica e la ricerca ; 192)

<http://digital.casalini.it/9788864535388>

ISBN 978-88-6453-537-1 (print)
ISBN 978-88-6453-538-8 (online)

Progetto grafico di Alberto Pizarro Fernández, Pagina Maestra snc



Revisori:

Piero Candoli, direttore Pneumologia Ospedale Santa Croce; direttore Pneumologia Ospedale San Salvatore Centrale – Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord

Loris Ceron, direttore U.O. Pneumologia Ospedale dell'Angelo di Mestre (VE)

Giovanni Galluccio, direttore UOSD Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Luigi Arcangelo Lazzari Agli, direttore U.O. Pneumologia – AUSL Romagna (Rimini)

Marco Patelli, professore a contratto, Università degli Studi di Firenze e Università di Bologna

Ariela Tofani, medico borsista, Università degli Studi di Firenze

Il volume raccoglie gli elaborati presentati alla prova finale del 6° Master in Pneumologia Interventistica a.a. 2014/2015.

Certificazione scientifica delle Opere

Tutti i volumi pubblicati sono soggetti ad un processo di referaggio esterno di cui sono responsabili il Consiglio editoriale della FUP e i Consigli scientifici delle singole collane. Le opere pubblicate nel catalogo della FUP sono valutate e approvate dal Consiglio editoriale della casa editrice. Per una descrizione più analitica del processo di referaggio si rimanda ai documenti ufficiali pubblicati sul catalogo on-line della casa editrice (www.fupress.com).

Consiglio editoriale Firenze University Press

A. Dolfi (Presidente), M. Boddi, A. Bucelli, R. Casalbuoni, M. Garzaniti, M.C. Grisolia, P. Guarnieri, R. Lanfredini, A. Lenzi, P. Lo Nostro, G. Mari, A. Mariani, P.M. Mariano, S. Marinai, R. Minuti, P. Nanni, G. Nigro, A. Perulli, M.C. Torricelli.

La presente opera è rilasciata nei termini della licenza Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>).

This book is printed on acid-free paper

© 2017 Firenze University Press
Università degli Studi di Firenze
Firenze University Press
via Cittadella, 7, 50144 Firenze, Italy
www.fupress.com
Printed in Italy

Indice

INTRODUZIONE <i>Lorenzo Corbetta</i>	7
RUOLO DEL COLLASSO TERAPEUTICO NELLA GESTIONE DELLA TUBERCOLOSI POLMONARE: DAL PNEUMOTORACE ALLE VALVOLE ENDOBRONCHIALI <i>Filippo Babacci, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta</i>	9
OUTCOMES OF METALLIC STENTING IN MALIGNANT AIRWAY OBSTRUCTIONS <i>Manjola Bega, Lorenzo Corbetta</i>	23
VALUTAZIONE DELLA PREDITTIVITÀ DEL PROFILO METABOLOMICO NELLA DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE DEL POLMONE: PROGETTO SPERIMENTALE <i>Laura Bertini, Leonardo Tenori, Lorenzo Corbetta</i>	31
ADEGUATEZZA DELLE LINEE GUIDA ACCP PER LA STADIAZIONE MEDIASTINICA DEL TUMORE NON A PICCOLE CELLULE N0 E T2A (STADIO IB) <i>Davide Bianchi, Giorgia Tancredi, Luca Voltolini, Stefano Orsi, Bertrand Delclaux, Lorenzo Corbetta</i>	45
LO PNEUMOLOGO INTERVENTISTA IN COLLABORAZIONE CON IL RADIOLOGO NELLA DIAGNOSI DI NEOPLASIA POLMONARE CON METODICA PERCUTANEA TC GUIDATA <i>Alessandro Fabbri, Letizia Vannucchi, Massimo Falchini</i>	65
INDICAZIONI ALLA BRONCOSCOPIA NEL TRAPIANTO POLMONARE <i>Rosa Fasano, Luca Voltolini, Lorenzo Corbetta</i>	77
NUOVE METODICHE NEL TRATTAMENTO DELLE FISTOLE BRONCOPEURICHE <i>Orazio Gallo, Paolo Battistoni, Giovanni Galluccio</i>	83

APPROCCIO COMBINATO ENDOBRONCHIALE ED ENDOESOFAGEO (EUS-B-FNA) PER LA STADIAZIONE MEDIASTINICA DEL NCSLC MEDIANTE ECOBRONCOSCOPIO	97
<i>Giuseppe Garofalo, Ugo Pastorino, Lorenzo Corbetta</i>	
LA FIBROBRONCOSCOPIA NELLO SVEZZAMENTO DALLA CANNULA TRACHEOSTOMICA	115
<i>Barbara Lanini, Barbara Binazzi, Isabella Romagnoli, Claudia Coli, Ilenia Presi, Emanuele Vulpio, Carla Castellani, Ariela Tofani, Francesco Gigliotti, Lorenzo Corbetta</i>	
CELL BLOCK E CLOT CORE COME METODICHE COMPLEMENTARI PER LA TIPIZZAZIONE E LA DIAGNOSI MOLECOLARE DEL TUMORE DEL POLMONE: ANALISI DELLA NOSTRA CASISTICA	127
<i>Fausto Leoncini, Lorenzo Corbetta, Camilla Eva Comin, Cristina Maddau</i>	
IL CELL BLOCK E IL CLOT CORE COME METODICHE COMPLEMENTARI ALLA CITOLOGIA PER LA TIPIZZAZIONE E PER LA DIAGNOSI MOLECOLARE DEL TUMORE DEL POLMONE: ANALISI DELLA NOSTRA CASISTICA SU PRELIEVI TRANSBRONCHIALI	141
<i>Pamela Lotti, Fausto Leoncini, Camilla Eva Comin, Lorenzo Corbetta</i>	
EFFICACIA DEL TRAINING PER L'EBUS CON SIMULATORE SIMBIONIX: VALUTAZIONE CON QUESTIONARIO EBUS-STAT	155
<i>Patrizio Palermo, Simone Scarlata, Ariela Tofani, Lorenzo Corbetta</i>	
ALGORITMO DECISIONALE NELLA SCELTA DELLA CANNULA TRACHEALE IN SITUAZIONI TRACHEALI COMPLESSE	165
<i>Antonella Sarni, Mariano Pennisi, Lorenzo Corbetta</i>	
L'ECOGRAFIA ENDOBRONCHIALE (EBUS) RADIALE NELLA DIAGNOSI DI NODULI POLMONARI PERIFERICI DI DIAMETRO INFERIORE A 2-3 CM: LA NOSTRA ESPERIENZA	195
<i>Ilaria Valentini, Andrea Mussoni, Luigi Arcangelo Lazzari Agli</i>	
IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL PAZIENTE CON EMOTTISI IN PRONTO SOCCORSO. STUDIO OSSERVAZIONALE IN UN DIPARTIMENTO DI EMERGENZA ITALIANO DI TERZO LIVELLO	205
<i>Simone Vanni, Stefano Grifoni, Gabriele Viviani, Claudia Casula, Sofia Bigiarini, Lorenzo Corbetta</i>	
L'ECOGRAFIA TORACICA IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA: VALUTAZIONE DELL'APPRENDIMENTO DELL'ECOGRAFIA TORACICA NEI PARTECIPANTI IL MASTER IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA 2014/2015	215
<i>Gabriele Viviani, Lorenzo Corbetta, Stefano Grifoni, Maurizio Zanobetti</i>	

Introduzione

Lorenzo Corbetta

L'Endoscopia Toracica ha avuto negli ultimi anni un rapido sviluppo grazie alla disponibilità di nuovi e più accurati strumenti per l'ispezione dell'albero bronchiale e allo sviluppo di numerose nuove procedure interventistiche per la diagnosi e il trattamento delle lesioni bronco-polmonari. Per tale motivo, è stato adottato a livello internazionale il termine di Pneumologia Interventistica per definirne il ruolo strategico nella Pneumologia moderna per la diagnosi ed il trattamento di malattie neoplastiche dei bronchi, del polmone e della pleura, malattie interstiziali polmonari, patologia infettiva e stenosi tracheobronchiali, e il carattere interventistico di procedure come la biopsia bronchiale e transbronchiale, l'agoaspirazione transbronchiale (TBNA), la disostruzione tracheobronchiale laser assistita, il posizionamento di protesi e la gestione delle vie aeree artificiali. In questo nuovo scenario diventa sempre più importante per lo specialista pneumologo acquisire competenze teorico-pratiche in Pneumologia Interventistica attraverso un insegnamento post-universitario mirato e di lunga durata che parta dalle basi fisiopatologiche delle malattie respiratorie per arrivare all'acquisizione delle principali manualità proprie della disciplina. Il Master ha pertanto l'obiettivo di formare uno pneumologo polivalente con competenze professionali in broncoscopia diagnostica e operativa, toracoscopia, gestione delle vie aeree artificiali attraverso il contributo sinergico di docenti Universitari e Ospedalieri.

Il 6° Master di Pneumologia Interventistica fa seguito alla positiva esperienza delle 5 edizioni precedenti che hanno visto la partecipazione di numerosi specialisti provenienti da tutto il territorio nazionale. Dal 2010 hanno conseguito il Master in Pneumologia interventistica 100 medici che in molti casi hanno messo a frutto le nuove competenze ed il titolo accademico. Gli obiettivi formativi del Master ed il programma sono consultabili nel sito <<http://master.pneumologia-interventistica.it>>.

Da quest'anno il Master si è adeguato agli standard Internazionali ed in particolare a quelli dell'Association of International Pulmonology Program Directors (AIPPD) per la standardizzazione delle Interventional Pulmonology fellowship sulla base delle raccomandazioni dell'Ente Americano per la certificazione delle competenze professionali (ACGME). La valutazione delle competenze si basa, oltre che sulla frequenza delle lezioni, anche sul numero di procedure registrate su apposito *log-book online*, superamento di

un MCQ (Multiple Choice Questionnaire), sulla preparazione di 1 elaborato (review e/o studio sperimentale), sul superamento di questionari validati sulle competenze pratiche (B-STAT, EBUS-STAT).

Il momento finale e fondamentale del Master è la presentazione di una tesi che consiste in un elaborato relativo ad uno studio sperimentale o su una review riguardante argomenti di attualità in Pneumologia Interventistica. Alcuni degli studi vengono anche ulteriormente perfezionati e presentati a riviste scientifiche per la pubblicazione. La presente opera raccoglie tutte le tesi presentate dai partecipanti al 6° Master di II livello dell'a.a. 2014/2015 a testimonianza e degna conclusione di un impegnativo ma proficuo anno di studio e attività pratiche per il conseguimento di una competenza professionale certificata, auspicabilmente utile e spendibile nel curriculum dello specialista pneumologo.

Ruolo del collasso terapeutico nella gestione della tubercolosi polmonare: dal pneumotorace alle valvole endobronchiali

Filippo Babacci, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta*

I. Tubercolosi MDR E XDR

La tubercolosi (TB), malattia infettiva causata da *Mycobacterium tuberculosis*, rappresenta una importante causa di mortalità e morbilità, con importanti ricadute e problematiche di salute pubblica mondiale. Tipicamente la malattia si manifesta a livello dell'apparato respiratorio, che per essa rappresenta sostanzialmente sia la via di accesso all'ospite, sia di diffusione¹. In assenza di un trattamento adeguato, la mortalità è alta: in era pre-antibiotica alcuni studi ne hanno documentato un tasso del 70% a 10 anni per i soggetti con riscontro di bacilli alcool-acido resistenti all'analisi microscopica dell'espettorato (bacilliferi)². L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel rapporto annuale di andamento globale della tubercolosi del 2015 ha stimato che globalmente si siano ammalate di tubercolosi 9,6 milioni di persone solo nel 2014 e che il 12% di questi nuovi casi di TB siano positivi per il virus dell'immunodeficienza umana acquisita (HIV). Le aree geografiche maggiormente flagellate sono rappresentate dal Sud-Est Asiatico, del Pacifico occidentale (58% dei 9,6 milioni) e dall'Africa (28% rispettivamente), ove insiste anche una significativa diffusione dell'HIV³.

In questo contesto, i trattamenti effettuati hanno ottenuto un successo terapeutico in circa l'86% dei nuovi riscontri di malattia, tuttavia il 3,3% dei nuovi casi ed il 20% di recidive in ammalati precedentemente trattati sviluppano una tubercolosi multi-farmaco resistente (MDR-TB); la metà grava su India, Cina e Federazione Russa (54%)³ (Fig. 1). Il successo terapeutico nella MDR-TB globalmente è solo del 50%, anche se in alcuni Paesi ha raggiunto il 75%³.

La forma di patologia tubercolare sostenuta da un micobattere con ancora maggiore resistenza agli antibiotici viene indicata come tubercolosi con antibiotico-resistenza estesa (XDR-TB); si stima che il 9,7% dei pazienti affetti da MDR-TB abbia in realtà una XDR-TB^{3,4} (Figg.1-2).

* Filippo Babacci è dirigente medico UO Pneumologia ed Endoscopia toracica di Ravenna, Lugo, Faenza – AUSL Romagna. Piero Candoli è direttore UO Pneumologia Ospedale Santa Croce e Pneumologia Ospedale San Salvatore Centrale – Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord. Lorenzo Corbetta è direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi Firenze.

Si definisce MDR-TB una tubercolosi in cui il micobattere isolato in coltura o studiato con sonda genetica presenti una resistenza sia alla rifampicina (RIF) che all'isoniazide (INH), mentre è considerata XDR-TB una forma che oltre alle resistenze della MDR-TB si presenti non suscettibile ad almeno un fluorochinolone respiratorio ed un antibiotico iniettivo di seconda linea^{3,5,6} (Figg. 1-3).

Figura 1 – Distribuzioni percentuale di MDR-TB in pazienti precedentemente trattati; non presenti dati precedenti al 2000. [WHO Library]

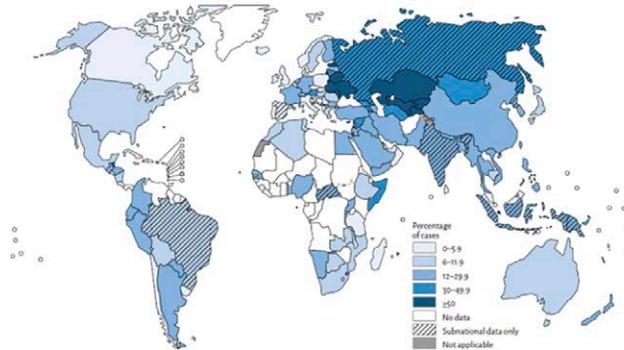


Figura 2 – Distribuzione e numero dei pazienti trattati a partire dal 2014 con XDR-TB accertata. [WHO Library]

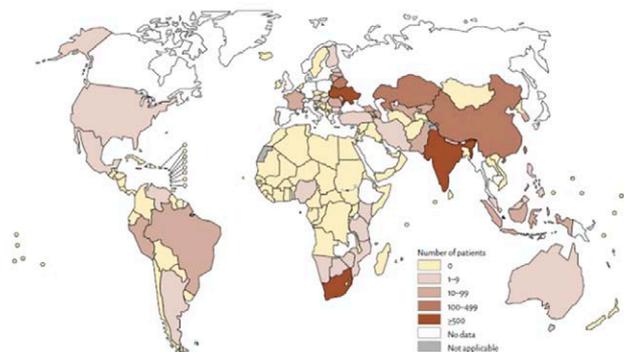


Figura 3 – Principali antibiotici di prima e seconda linea nella terapia antitubercolare. Si notino in particolare nella seconda linea gli iniettabili ed i chinolomici respiratori. [WHO Library]

First-line	Second-line		
Isoniazid	Injectable		
Rifampicin	Streptomycin	Quinolone	
Ethambutol	Kanamycin	Ofloxacin	Other 2nd line
Pyrazinamide	Capreomycin	Levofloxacin	Ethionamide
		Moxifloxacin	Cycloserine
			PAS
			Other drugs [unclear efficacy]

Nelle forme tubercolari senza particolari resistenze farmacologiche, nell'era antibiotica, il cardine delle terapie definite 'rapide' è rappresentato dalla *rifampicina*, introdotta nella pratica clinica a partire dal 1960. La possibilità di utilizzarla infatti permette, nelle forme non complicate di patologia, un regime terapeutico complessivo di 6 mesi. Nel caso di una MDR-TB, i regimi terapeutici contemplano invece una prima fase di almeno 6 mesi, con negatività colturale degli espettorati, seguita da una seconda di 12-18 mesi. Analogamente, prima della disponibilità della rifampicina, gli schemi terapeutici antibiotici non prevedevano tempi di trattamento inferiori ai 12 mesi^{3,6,7}.

È importante poi considerare che la scelta e la durata del trattamento antitubercolare, anche nelle forme semplici, è influenzata non soltanto dalle caratteristiche patogeniche di *M. tuberculosis*, ma chiaramente dalla capacità di difesa dell'ospite, dalla sede di malattia e soprattutto dalle caratteristiche anatomiche che in essa si determinano: localizzazioni in sedi dove la distribuzione dei farmaci antitubercolari avviene con maggiore difficoltà, facilitano la sopravvivenza e la resistenza batterica, soprattutto in assenza di una buona aderenza o strategia terapeutica^{1,3}.

Ciò premesso appare chiaro quanto la presenza, ad esempio, di cavitazioni polmonari costituisca una zona anatomica di 'riserva batterica' difficile da raggiungere con la terapia antibiotica, oltre che un facile punto di nuova diffusione di patologia. Una malattia disseminata, con localizzazioni scheletriche o al sistema nervoso centrale (SNC) rappresenta, oltre ad una condizione clinica grave, un sicuro problema terapeutico, con necessità di buona aderenza al trattamento per molti mesi^{1,8,9}.

Si ritiene che fra i fattori che abbiano contribuito alla costituzione di ceppi MDR ed XDR vi siano proprio la ridotta aderenza al trattamento, ma anche un utilizzo non razionale e/o ridotto della terapia negli scorsi decenni³.

Certo, le possibilità terapeutiche farmacologiche si riducono molto di fronte a batteri MDR/XDR, anche per la maggiore tossicità e ridotta tollerabilità dei regimi antibiotici utilizzabili⁶; nelle forme più complicate è quindi normale che, oltre al trattamento antibiotico, vengano integrate strategie proprie della chirurgia o della pneumologia interventistica, eventualmente con uno sguardo rivolto al passato dell'era 'pre-antibiotica'^{6,8,10}.

La bonifica ed il drenaggio di un empiema, quando possibili, possono rappresentare il punto di svolta nel trattamento di un paziente¹⁰. Analogamente, le strategie che venivano utilizzate negli anni '50, nelle quali insieme ai farmaci antibiotici allora disponibili si continuava ad effettuare la collassoterapia con pneumotorace (pnx) terapeutico, pneumoperitoneo, parestesi del frenico, toracoplastica e forme combinate delle stesse, possono tornare proponibili in casi selezionati di significativa resistenza¹¹.

Nell'ambito delle pratiche sopra citate, contestualmente ad una visione clinica moderna, appaiono molto 'appetibili' quelle metodiche che presentano caratteristiche conservative, con potenziale reversibilità e sicurezza maggiori, risolta la problematica infettiva; gli avanzamenti tecnologici della pneumologia interventistica, come ad esempio il posizionamento delle valvole endobronchiali, rappresentano in questo senso sicuramente una interessante opzione^{12,13}.

2. Pneumotorace terapeutico

Sebbene i primi riferimenti a pazienti affetti da tubercolosi trattati o migliorati dopo formazione, anche spontanea, di pneumotorace risalgano al 1821 con James Carson, a Liverpool, solo a partire dal 1880, Forlanini in Italia e Murphy a Chicago riconsiderarono e iniziarono a praticare lo pneumotorace come trattamento efficace per la tubercolosi. Clive

Riviere, nel 1917 riteneva, non a torto, che lo pneumotorace terapeutico fosse per il suo tempo la terapia fino allora più efficace nella storia della tubercolosi^{14,15} (Figg. 4-5).

In effetti, per l'epoca, lo pneumotorace terapeutico rappresentava sicuramente un traguardo, anche se complessivamente la mortalità e i fallimenti rimanevano elevati. Riviere, confrontando i dati clinici disponibili, non riscontrò significative differenze fra gli ammalati trattati in Europa ed in America, ma fra essi il fallimento terapeutico e la progressione di malattia rappresentavano ancora il 49% dei casi, dove, sebbene complessivamente venissero notati miglioramenti, solo nel 10-15% si giungeva ad una documentata guarigione¹⁴ (Fig. 6).

La tecnica consiste nell'iniezione preferibilmente di azoto nello spazio pleurico attraverso apposito ago connesso all'apparato per pneumotorace; negli anni sono state realizzate numerose varianti del suddetto apparato, ove tuttavia gli elementi più importanti rimanevano un manometro in grado di determinare la pressione presente nel cavo pleurico ed una valvola multidirezionale regolabile in modo da poter gestire e misurare l'apporto o la fuoriuscita del gas¹⁴ (Fig. 7).

Figura 4 – Carlo Forlanini (1847-1918). Ritratto di Aldo Carpi. [CC BY 4.0]



Figura 5 – Percentuali con andamento clinico dopo avere praticato il pneumotorace terapeutico in popolazioni americane ed europee confrontabili rilevate da Clive Riviere nel 1917. [London: Joint Committee of Henry Frowde and Hodder & Stoughton at Oxford University Press]

	American.	European.
Unimproved, failures, deaths	49.1%	42.0%
Improved	29.2%	31.2%
Quiescent	10.8%	9.8%
Arrested and cured	10.9%	16.1%

settimane successive a progressivo riassorbimento e quindi periodicamente la manovra doveva essere ripetuta, solitamente una volta al mese, per ricostituire il pneumotorace; questa caratteristica rappresentava anche un elemento di 'reversibilità' della procedura una volta terminata la terapia^{14,15}.

L'aspetto terapeutico della manovra è rappresentato dal fatto che l'introduzione di gas nello spazio pleurico determina il *collasso del polmone sottostante/adiacente*; successive complementari tecniche introdotte, quali ad esempio lo *pneumoperitoneo*, la *paresi del frenico* o la *toracoplastica*, concorrono tutte infatti allo stesso scopo, cioè *determinare un collasso e la messa a riposo del polmone colpito dalla tubercolosi*^{14,15,16,17}. L'efficacia antitubercolare della collassoterapia appare in prima ipotesi spiegabile per le sfavorevoli condizioni 'ambientali' che si vengono a costituire per il micobatterio, con una ridotta disponibilità di ossigeno (*M. tuberculosis* è un aerobio obbligato) e la chiusura meccanica delle cavitazioni. La ridotta ventilazione e l'associata deflessa e redistribuita perfusione, inoltre parrebbero poter ridurre la diffusione delle tossine batteriche e dei mediatori flogistici, che spiegherebbe il miglioramento clinico, talvolta rapido, negli ammalati sottoposti a collasso terapeutico, anche qualora non si fosse pervenuti a guarigione^{1,14,17}.

La *durata del trattamento* era strettamente legata all'andamento clinico, alle complicanze, alla storia naturale della patologia e al successo stesso della manovra, tuttavia Riviere, e nel tempo gli Autori dell'era pre-antibiotica, ritenevano verosimilmente adeguato un trattamento prolungato per 2-4 anni ed a volte di più nelle forme più cronicizzate, gravi o con collassi polmonari solo parziali; mentre 1 anno poteva essere sufficiente nelle forme lievi, di recente insorgenza e con collasso completo^{14,17}.

Le *complicanze più frequenti* della manovra erano rappresentate dal versamento pleurico, presente in modeste quantità fin nell'80% dei malati trattati¹⁷; il versamento poteva persistere per lunghi periodi e nella metà dei casi il colturale sullo stesso appariva positivo per il bacillo tubercolare¹⁴. Tale condizione poteva evolvere in frequenti esiti pleurici e fibrotorace o evolvere acutamente come empiema. Più raramente, ma con esiti sicuramente più nefasti, potevano verificarsi lo pneumotorace iperteso, disseminazione di malattia, sovrainfezioni con polmoniti/atelettasie, anche controlaterali, erniazione mediastinica, embolia polmonare, enfisema sottocutaneo, lacerazione di vasi con emotorace/emomediastino, lacerazione del polmone¹⁷. Interessante notare, oltre alla persistenza del tempo degli esiti, la possibilità di ripresa di malattia o ulteriori complicanze molto tardive fra i sopravvissuti alla patologia tubercolare trattati a suo tempo con il solo pneumotorace, con comparsa dopo circa 20 anni di empiema e fistola broncopleurica¹⁸. Il collasso polmonare, inoltre, richiedeva particolare cautela nei pazienti cardiopatici, per il sovraccarico del piccolo circolo dovuto alla riduzione contestuale del suo letto vascolare e delle aumentate resistenze^{14,18}.

La progressiva disponibilità di associazioni antibiotiche fra gli anni '50 e '60 e gli effetti avversi della collassoterapia più frequenti e invalidanti rispetto al trattamento farmacologico, ne decretarono il progressivo abbandono, con un periodo di trattamento ibrido, che tuttavia appare oggi interessante rivalutare proprio di fronte alle sfide di ceppi batterici particolarmente resistenti (MDR-TB e XDR-TB)^{7,13,18}.

3. Collassoterapia e valvole endobronchiali

Le valvole endobronchiali sono dispositivi che nascono per il trattamento dell'enfisema polmonare, come alternativa ed evoluzione della riduzione volumetrica polmonare chirurgica (LVRS). Il loro impiego è stato oggetto di studio a partire dai primi anni 2000;

in quel periodo, infatti, si sperimentavano differenti metodiche che avevano come obiettivo la chiusura di un bronco segmentario o di un bronco lobare con conseguente atelettasia a valle dell'ostruzione e perdita volumetrica polmonare¹⁹. Le valvole endobronchiali, fra le proposte, sono sicuramente risultati fra i dispositivi di maggiore interesse, anche se per risultare efficaci si è dimostrata la necessità di una scrupolosa selezione degli pazienti candidati: sicuramente migliori sono infatti risultati quegli enfisematosi con forma eterogenea, prevalente ai lobi superiori e con scarsi o assenti circoli collaterali di rifornimento aereo, fenomeno favorito dalla condizione enfisematosa stessa, ed integrità delle scissure allo studio radiologico del torace mediante tomografia computerizzata (TC)²⁰ (v. anche il sito web <<https://pulmonx.com/ous/products/zephyr-endobronchial-valve/>>, 03/2017).

Sono costituite da nitinol diversamente modellato e da membrana in poliuretano o in silicone. I modelli commercializzati sono due, uno con forma 'ad ombrello' (Spiration, Inc. IBV Valve System, <<http://www.spiration.com/global/product-overview>>, 03/2017) e l'altro costituito da una rete di nitinol, autoespandibile e simile alle protesi endobronchiali metalliche, rivestito di silicone con beccuccio, sempre in silicone, che forma una valvola unidirezionale (tipo valvola di Heimlich per i drenaggi toracici)¹⁹ (v. anche <<https://pulmonx.com/ous/products/zephyr-endobronchial-valve/>>, <<http://www.spiration.com/global/product-overview>>, e <<http://ww.unina2.it/chirurgia.toracica/Enfisema.htm>>, 03/2017) (Figg. 8-9); gli studi e la letteratura al momento è maggiormente disponibile per questo secondo modello (Zephyr Endobronchial Valve – Pulmonx, Redwood City, CA)²⁰. Il meccanismo unidirezionale all'interno della valvola permette l'uscita dell'aria con gli atti respiratori ma ne impedisce il rientro; ciò consente anche la fuoriuscita ed il drenaggio delle secrezioni¹⁹ (v. anche <<https://pulmonx.com/ous/products/zephyr-endobronchial-valve/>> e <<http://ww.unina2.it/chirurgia.toracica/Enfisema.htm>>, 03/2017) (Figg. 10-11).

Figura 8 – Valvole endobronchiali 'ad ombrello' tipo Spiration (Inc. IBV Valve System). [Spiration®]



Figura 9 – Valvole endobronchiali Zephyr in nitinol e silicone (Emphasys Medical, Inc). [Zephyr®]



Figura 10 – Valvola endobronchiale Zephyr in sede con valvola unidirezionale aperta in espirazione (a sx) e chiusa in inspirazione (a dx). [Zephyr®]



Figura 11 – Meccanismo unidirezionale della valvola Spiration una volta in sede. [Spiration®]



Figura 12 – Sistema corretto di posizionamento della valvola Zephyr; l'ancoraggio al bronco è ad opera della maglia in nitinol rivestita in silicone. [Zephyr®]



Le complicanze più frequenti sono rappresentate dalla riacutizzazione di broncopneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO), di polmonite a valle della valvola e di pneumotorace. In maniera minore, di perdite aeree prolungate ed emoftoe; la migrazione, che sarebbe potuto essere un evento frequente, in realtà non si è particolarmente verificato. In merito alla frequenza piuttosto elevata ed inizialmente inaspettata di pneumotorace, si ritiene che possa essere da riferire alla mancata espansione compensatoria del polmone adiacente all'atelettasia terapeutica, per alterazione della compliance, come ad esempio in caso di aderenze^{19,20}.

Le valvole endobronchiali, come interessante strumento che modifica lo stato anatomico e la fisiologia polmonare²¹, hanno portato ad un loro uso anche al di fuori delle originali indicazioni, come ad esempio per il trattamento delle fistole bronco-pleuriche o del pneumotorace persistente in analogia alla funzione dei tappi di Watanabe^{19,22} (Fig. 12).

È in questo contesto che le valvole endobronchiali hanno iniziato a trovare applicazione anche nella terapia e nel trattamento della patologia tubercolare difficile e delle relative complicanze, con particolare riferimento alle forme con bacilli resistenti (MDR ed XDR) ed alle forme escavate^{22,23}. Fra le complicanze che si possono associare alla patologia tubercolare, le valvole hanno trovato spazio nel trattamento di alcune bronco-pleuriche e per l'emottisi^{24,25}.

Negli anni recenti, è stata recuperata l'idea di associare nel trattamento delle forme tubercolari MDR ed XDR, in particolare con cavitazioni estese, non solo la tradizionale escissione chirurgica, quando praticabile, ma anche le tecniche legate alla storia della tubercolosi ed alla collassoterapia, analogamente a quanto avveniva fra gli anni '50 e '60, in cui tali metodiche erano applicate insieme agli antibiotici che si affacciavano allora sul mercato^{12,13,26}.

L'applicazione di valvole endobronchiali nelle suddette tipologie di ammalati è stata valutata nel 2006 in Russia dal gruppo di Le-

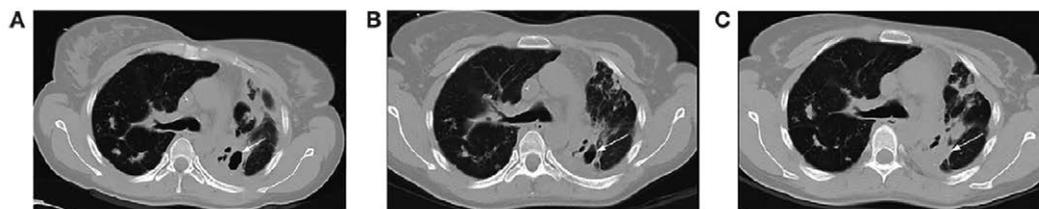
vin; in Italia, Corbetta et al. nel 2013 hanno trattato con successo una paziente con lesioni cavitarie, in una XDR-TB, con applicazioni in tempi successivi di valvole endobronchiali tipo Zephyr^{12,23} (Figg. 13-14). Gli Autori in questo senso considerano la distinzione fra collassoterapia polmonare, che fa riferimento alle tecniche tradizionali e lobare, relativa all'effetto delle valvole endobronchiali^{12,27}.

Sempre in Russia, Skorniyakov, Motus *et al.* hanno pubblicato nel 2014 uno studio su 379 pazienti in cui 297 sono stati trattati, oltre che con gli antibiotici sulla base dell'antibiogramma, anche con una tradizionale collassoterapia, utilizzando sia il pneumotorace terapeutico sia il pneumoperitoneo²⁶; i restanti 82 pazienti effettuavano la sola terapia farmacologica. In alcuni casi i trattamenti e le manovre erano state precedute da escissioni chirurgiche o toracosopia video assistita (VATS). Nel gruppo trattato con l'associata collassoterapia, il numero di risposte terapeutiche, con chiusura delle cavitazioni e conversione dell'espettorato, è stato decisamente superiore rispetto a quelli trattati con i soli farmaci (81,8% contro 48,8%). La durata per cui veniva mantenuto il collasso era di 3-6 mesi e non sono state segnalate particolari complicazioni dai trattamenti. Nei gruppi la percentuale di MDR-TB era dell'87%; fra il gruppo dei pazienti affetti da MDR-TB e trattati con entrambe le metodiche, rispetto alla sola farmacoterapia, le risposte terapeutiche erano più basse, ma comunque significative (77,8% contro 36,1%)²⁶.

Figura 13 – Esempio di progressiva obliterazione di cavitazione polmonare (A) dopo il posizionamento di valvole endobronchiali (frecche in B) e con stabilità del risultato alla loro rimozione (C). [Corbetta et al. 2013]



Figura 14 – Nella stessa paziente di Fig. 13, progressiva riduzione (da A a C) della cavitazione controlaterale dopo posizionamento di valvola endobronchiale. La scelta di due tempistiche differenti per polmoni non omolaterali era stata fatta sulla base dell'eventuale rischio di pneumotorace. [Corbetta et al. 2013]



Gli stessi Autori, l'anno successivo, hanno presentato uno studio analogo in cui alle metodiche descritte precedentemente associavano anche l'applicazione di valvole endobronchiali¹³. Lo studio, tuttavia, non ha utilizzato le valvole endobronchiali associate alla terapia farmacologica da sole, confrontate con le altre metodiche, ma venivano utilizzate come elemento "complementare" nelle cavitazioni che non collassavano completamente con le metodiche

tradizionali. Non è possibile quindi una valutazione di confronto diretto di diversa efficacia fra le metodiche tradizionali di collasso e quelle endoscopiche; i risultati complessivi dello studio, comunque, dimostrano anche in questo caso una netta superiorità delle forme combinate nella forma MDR o con particolari escavazioni¹³.

La scelta terapeutica di combinazione farmacologia e tecnica endoscopica delle valvole come sola metodica di collassoterapia, in casi selezionati e con cavitazioni sfavorevoli in forme resistenti, è stata invece ulteriormente applicata da Corbetta e coll.; in una recente presentazione del 2015, hanno presentato 5 casi di pazienti trattati con la suddetta modalità²⁷.

Di questi 5 ammalati, 3 erano affetti da MDR-TB, 1 da microbatteriosi atipica con multiple resistenze antibiotiche e cavitazioni e 1 da TB non resistente, ma con spiccata intolleranza individuale del paziente alla terapia antitubercolare. Erano tutti positivi sull'espettorato tranne uno; al termine delle terapie, si presentavano clinicamente stabili e tutti con espettorato negativo. La procedura endobronchiale ha determinato collasso ed atelettasia in 4 casi su 5 (non è avvenuto in un paziente con MDR-TB, forte fumatore con notevole ipersecrezione). Non si sono verificati particolari gravi effetti collaterali²⁷.

4. Conclusioni

La tubercolosi ha rappresentato e rappresenta nella storia dell'uomo e della medicina sicuramente una sfida difficile, giocata sulla rincorsa terapeutica e le resistenze del batterio. Il fatto che dalla Russia sia nata l'esigenza di recuperare in prima istanza proprio le tecniche abbandonate progressivamente fra gli anni '50 e '60 per ottenere una migliore efficacia terapeutica è comprensibile, soprattutto alla luce dell'epidemiologia e della diffusione importante in quelle aree geografiche di forme MDR ed XDR^{3,13}. Interessante invece sarà capire quanto le tecniche di pneumologia interventistica ed in questo caso il posizionamento di valvole endobronchiali, potranno presentarsi come alternative alle metodiche chirurgiche e di collasso polmonare, quali pneumotorace terapeutico e pneumoperitoneo, soprattutto per la gestione favorevole che le nuove tecnologie sembrano promettere. Il posizionamento di valvole endobronchiali con, infatti, non rappresenta altro che una ulteriore tecnica, forse più 'fisiologica' di collassoterapia: gli studi di ventilazione e perfusione polmonare dopo il posizionamento di una valvola endobronchiale mostrano una tale e significativa redistribuzione²¹, che l'effetto che ne scaturisce è sicuramente paragonabile a quello di forme di collassoterapia tradizionale, in cui, però, era necessario determinare e mantenere nel tempo pressioni positive intrapleuriche o intraddominali sicuramente meno facili da gestire^{14,16}. Analogia interessante è l'utilizzo nel tempo sia del pneumotorace terapeutico sia delle valvole per il trattamento dell'emottisi^{14,25} (Tab. 1).

A fronte di manovre effettuabili per la maggior parte dei casi in anestesia locale, va considerato il *minore impatto complessivo ed invasivo* del collasso lobare rispetto alle tradizionali tecniche di collasso polmonare, che contemplano, oltre alla sorveglianza pressoché mensile, anche un *refill*, letteralmente un mantenimento e ripristino, dei volumi e delle pressioni intracavitarie^{12,13,14,16,18,26,27}.

Rimangono sul campo problematiche del pneumotorace terapeutico, che si ritrovano anche nel trattamento con valvole: il ruolo delle aderenze, che potevano rendere rischioso il pnx per le pressioni endocavitarie molto elevate (fino a +34/+38 cm H₂O)¹⁴, può ritrovarsi oggi, in quanto possono facilitare la comparsa di pneumotorace dopo il posizionamento delle valvole o impedire una adeguata atelettasia e chiusura della cavitazione²⁷. Anche il

versamento pleurico può rendere più difficoltosa la loro applicazione; nelle valvole endobronchiali può non verificarsi l'atelettasia per circoli collaterali^{12,14,20}. Sicuramente meno presente il *versamento pleurico*, che complicava un ampio numero di pazienti trattati col pneumotorace¹⁴. Il confronto delle complicanze e controindicazioni comunque propende per la scelta endoscopica di un collasso lobare^{12,13,14,16,18,26,27}.

La durata del mantenimento del collasso è ancora al vaglio, anche se, con l'associata terapia antimicrobica, gli Autori hanno potuto sicuramente ridurre i tempi rispetto a quelli proposti da Riviere: indicativamente nell'arco temporale di 3-12 mesi^{12,13,14,23,26,27}.

Molto importante, infine, la *reversibilità* del collasso lobare, con riespansione polmonare alla rimozione delle valvole e minimi esiti residui, nonché la possibilità di apportare beneficio in malati in cui contestualmente siano presenti condizioni specifiche di enfisema; le tradizionali tecniche di collassoterapia in questo senso, come precedentemente descritto, erano sesso causa di esiti, talvolta invalidanti^{14,17,18,27} (Tab. 1).

Tabella 1 – Principali aspetti a confronto della collassoterapia polmonare (in era pre/post-antibiotica) e della collassoterapia lobare con valvole endobronchiali.

Condizione/Evento	Collassoterapia polmonare Pnx terapeutico/pneumoperitoneo Forlanini e successivi – Motus	Collassoterapia lobare Valvole endobronchiali Levin-Corbetta
Esecuzione	Anestesia locale, ma spesso associata a chirurgia.	Anestesia locale.
Controindicazioni per comorbidità	Rischio insufficienza d'organo in enfisematosi/più cavitazioni. Rischio scompenso piccolo circolo.	Gravi insufficienze cardiache o respiratorie. Possibile vantaggio in enfisematosi selezionati.
Elementi che possono inficiare la manovra	Aderenze/fibrotorace Versamento pleurico.	Ventilazione collaterale che impedisce l'atelettasia, asma bronchiale. Aderenze.
Complicanze immediate/precoci gravi	Pneumotorace iperteso, embolia polmonare, emotorace, shock, sepsi.	Rare: quelle legate alla manovra endoscopica flessibile.
Complicanze comuni	Versamento pleurico (quasi 80%), empiema tubercolare, aderenze/fibrotorace, atelettasie/polmoniti Scompenso cardiaco. Insufficienza respiratoria.	Complessivamente circa 10%. Pneumotorace. Polmonite/sovrainfezione. BPCO riacutizzata. Emoftoe.
Complicanze trattabili	Emottisi. Dubbie le fistole bronco-pleuriche.	
Follow-up	Mensile.	1,4,6 mesi.
Mantenimento/Ritocchi	Refill inizialmente mensile, poi se stabilità ogni 2-3 mesi.	Riposizionamento valvole solo se necessario o variazioni di rilievo sulla base dei risultati della Tc torace.
Durata	2-4+ anni e minimo 1 anno in era pre-antibiotica. 3-12 mesi in era antibiotica, ma esattamente non definito.	3-12 mesi, ma esattamente non definito.
Reversibilità	Si se per brevi tempi, ma la presenza di esiti/fibrotorace è molto frequente.	Si, con riespansione e chiusura delle cavitazioni con minimi esiti (in alcuni casi paragonata alla chirurgia).

Efficacia	Miglioramento complessivo intorno al 50%, ma guarigioni solo nel 10-15% in era pre-antibiotica. In era antibiotica 81,8% di conversione dell'espettorato e miglioramento, ma 77,8% fra MDR-TB (contro rispettivamente 48,8 e 36,1% in solo farmaci).	Ridotta casistica, ma al momento eccellente nello studio di Corbetta. Ampia variabilità di gravità di patologia alla fonte, ma complessivamente fra 70 e 80% in Levin.
-----------	---	---

Bibliografia

- 1 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (2009) *Treatment of tuberculosis: guidelines*. 4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420.
- 2 Tiemersma E.W. (2011) Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a systematic review. *PloS ONE* 6 (4), e17601.
- 3 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (2015) *Global tuberculosis report 2015*. 20th ed. WHO/HTM/TB/2015.22.
- 4 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. WHO/HTM/TB/2015.01.
- 5 Report for WHO (2015) *Non-inferiority evaluation of Nipro NTM+MDRTB and Hain GenoType MTBDRplus V2 line probe assays*. V4.1/30 October 2015.
- 6 WHO Library Cataloguing-in-Publication Data (2008) *Management of MDR-TB: a field guide. A companion document to guidelines for programmatic management of drug-resistant tuberculosis: integrated management of adolescent and adult illness (IMAI)*. WHO/HTM/TB/2008.402a.
- 7 Stenninger W.J., Howard W.L. (1954) *Long term antimicrobial therapy without collapse: 300 cases of pulmonary tuberculosis treated for one year longer*. ACCP 20th annual meeting S. Francisco.
- 8 Zumla A., Chakaya J., Centis R. *et al.* (2006) Tuberculosis treatment and management – An update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies. *Lancet Respir Med* 3, 220-234.
- 9 Fraser R.S., Colman N., Paré P.D. *et al.* 2006 *Malattie del Torace*. Milano: Masson.
- 10 Madansein R., Parida S., Padayatchi N. *et al.* (2015) Surgical Treatment of Complications of Pulmonary Tuberculosis, including Drug-Resistant Tuberculosis. *International Journal of Infectious Diseases* 32, 61-67.
- 11 Armstrong B.W., Funk W., Wilson B.J. *et al.* (1950) Bed rest, collapse and streptomycin in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Journal of the Medical Association of Georgia*, 504-508.
- 12 Corbetta L., Montinaro F., Rogasi P.G. *et al.* (2013) Improvement in tubercular cavities following adjuvant treatment with endobronchial valves: a case report. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 850-851.
- 13 Motus I., Medvinskiy I., Kildusheva E. *et al.* (2015) *Combined collapse therapy in the treatment of cavitary pulmonary tuberculosis (CPTB)*. Congress-2015 DOI: 10.1183/13993003.
- 14 Riviere C. (1917) *The pneumothorax treatment of pulmonary tuberculosis*. London: Oxford University Press.
- 15 Singer J.J. (1936) Collapse therapy in pulmonary tuberculosis. *California and Western Medicine* XLV (2), 120-125.
- 16 Barenblatt H. (1938) A Review of Two Hundred Cases of Pulmonary Tuberculosis Treated by Collapse Therapy. *Diseases of the Chest* Aug, 14-15.

- 17 Roque F.T. (1958) Temporary collapse in the treatment of pulmonary tuberculosis. *The pulmonary disease service* XXXIV, 404-412.
- 18 Weissberg Dov, Weissberg Dorit (2001) Late Complications of Collapse Therapy for Pulmonary Tuberculosis. *CHEST* 120, 847-851.
- 19 Casalini A. *et al.* (2007) *Pneumologia interventistica*. Milano: Springer.
- 20 Scirba F.C., Ernst A., Felix J., Herth F.J.F. *et al.* (2010) A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Engl J Med* 363, 1233-1244.
- 21 Pizarro C., Ahmadzadehfar H, Essler M *et al.* (2015) Effect of Endobronchial Valve Therapy on Pulmonary Perfusion and Ventilation Distribution. *PLOS ONE* X (3), 1-10.
- 22 Kapoor S. Endobronchial valves: an emerging therapeutic alternative to VATS for the surgical management of advanced emphysema. *Int J Gen Med*. 2010; 3: 393.
- 23 Levin A.V., Tseimakh E.A., Zimonin P.E. *et al.* (2008) Use of an endobronchial valve in complex treatment of patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Probl Tuberk Bolezn Legk IX*, 29-32.
- 24 Mehmet A., Gündogan A., Uçar E. *et al.* (2013) One-way Endobronchial Valve Replacement for a Bronchopleural Fistula Due to Tuberculosis. *Chest*, 144.
- 25 Coenraad F.N., Bruwer K.J.W., Bolliger C.T. *et al.* (2014) Endobronchial Valves in the Management of Recurrent Haemoptysis. *Respiration* LXXXVII, 84-88.
- 26 Skornyakov S., Kildyusheva E., Motus I. *et al.* (2014) Collapse therapy in cavitary pulmonary tuberculosis. *ERJ* XLIV (58).
- 27 Corbetta L., Rogasi P.G., Orsi S., Ceron L. *et al.* (2015) Collapse therapy using endobronchial valves as a new approach to threat cavities in MDR tuberculosis and selected cases of mycobacteriosis: case series report. *ERJ congress*. PA4878.



Outcomes of Metallic Stenting in Malignant Airway Obstructions

*Manjola Bega, Lorenzo Corbetta**

1. Introduction

Tracheobronchial stents are devices used to splint narrowed airways open. Lung cancer is the leading cause of cancer death among both men and women, and according to American Cancer Society accounts for about 27 percent (%) of all cancer deaths. Lung cancer is the most common cancer worldwide contributing 13% of the total number of new cases diagnosed in 2012^{1,2}. Airway narrowing may result from intrinsic tumor mass and/or external compression at any anatomical level.

It is estimated that 20 to 30% of patients diagnosed with lung cancer will present central airway obstructions. These patients often suffer from debilitating dyspnea, recurrent respiratory infection, hemoptysis and asphyxiation which often results in mortality³. Many studies have revealed that placing a stent in an inoperable patient with a terminal illness allows immediate relief of symptoms and improves their quality of life significantly^{4,5}. However, complications following stent placement may occur, such as mucus plugging, ingrowth of tumor, stent migration. These complications should be taken into consideration and should be avoided or properly managed⁴.

2. Objective and Study design

The aim of this retrospective investigation was to examine the frequency and types of stent-related complications in patients with malignant airway obstructions. Stent-related complications were divided into short (< 30 days) and long-term (> 30 days), respectively.

3. Methods

A retrospective analysis of airway stents placed in patients with malignant airway disease was performed. Data was obtained from the records of the Management Control of Careggi Hospital, Florence, Italy, and Endopneumo (Videopress-Rome) software.

* University of Florence – Careggi Hospital, Florence, Italy.

Fifty three patients (age range from 37 to 92 years), 36 man and 17 women, underwent endoscopic placement of a total of 63 airway stents, between January 2010 and December 2014, at Diagnostic-Interventional Bronchology Unit, Careggi Hospital, in Florence, Italy. Eighty five percent of all the patients received only one stent, 13% of the patients required two stents, and only one patient had four stents inserted. A total of 158 bronchoscopies were performed (operative and follow-up). The majority of the patients were referred for airway stenting after failure of the medical therapy and ineligibility for surgery. Urgent stenting was performed in two unstable patients with severe airway obstruction. Two cases required stenting as a bridge to radiotherapy, while in three other cases stent placement was necessary to seal malignant bronchoesophageal fistulas. Palliative therapy was reserved for the remaining unresectable patients. All the procedures were performed under general anesthesia through rigid bronchoscopy to have greater vision of the operative field and full control of the airway in case of complications. In all cases, prior to stent insertion, the distal margins of the stricture and the patency of the distal bronchi, which is essential for the success of the procedure, were verified by flexible bronchoscopy. For every patient, a complete blood and coagulation test, along with chest CT scan and all necessary investigations to perform general anesthesia was performed. After stenting, all patients were hospitalized and monitored closely for at least 24-hours. A flexible bronchoscopy was performed the next day of stent insertion to confirm the correct stent placement and its patency.

Stenting was performed either alone (26) or in combination with laser (37). Endoluminal masses or granulation tissue, if present, were coagulated or vaporized using Nd-YAG laser or coring it out with rigid bronchoscope. The type, the length, and the diameter of airway stent were decided after measurements of the length and post dilation diameter of the stricture. Airway stents used were the following: a self-expandable metallic stent (partially covered and uncovered) Ultraflex (Boston Scientific), a fully covered self-expandable nitinol stent Silmet (Novatech). Patients' follow-ups included urgent or scheduled rigid or flexible bronchoscopy. The follow-up period ranged from one month to three years.

Analyzed outcomes were perioperative procedure-related complications, and short and long-term (follow-up period) stent-related complications. Stent-related complications were divided into two categories: (1) occurred in less than 30 days after stent placement; and (2) those detected during long term follow-up (> 30 days). Severe complications were considered those for which an additional rigid bronchoscopy was necessary. Survival analysis of patients after airway stent placement was calculated using the Kaplan-Meier method.

4. Results

Of the 53 patients, 38 had lung cancer (64% Non Small Cell Lung Cancer, 7.5% Small Cell Lung Cancer), and 15 had extrathoracic malignancy narrowing the airway such as six thyroid, one esophagus, two kidney, one colon, two pharynx. Thirty three patients (62.3%) were treated for combined intrinsic and extrinsic lesions. The occurrence of airway stenosis was higher among 60-80 years old (68%). These were the patient that presented more comorbidity with an increasing risk for mortality. Symptoms prior of stenting included cough, dyspnea, hemoptysis, chronic respiratory infection, etc. A total of 62 stents types were used: 10 uncovered SEMSs, 39 partially covered SEMSs, 13 hybrid stents (Fig. 1). 14 stents were placed in the trachea, seventeen in the left main bronchus, and twelve in the right main bronchus (Fig. 2).

The majority of patients have shown clinical improvements immediately after stent placement. There were no perioperative deaths. However, two complications occurred due to the procedure itself (93.6% technical success). One of the complications occurred during induction of general anesthesia. The patient quickly deteriorated into electromechanical dissociation, which then led to a cardiac arrest. The patient recovered immediately following cardiopulmonary resuscitation. The second complication consisted of pneumothorax, occurred immediately following the stent placement and it was successfully treated by chest tube insertion.

A total of 16 severe stent-related complications (25.4%) were noted in nine patients (17%), six of which were observed on the same patient who is still in follow-up (since 2011). According to our findings complication rate was higher at patients with pulmonary cancer involving the airways. However, this group consisted of 72% of total patients.

Among the early complications (< 30 days), the dislocation of the stent was the only one observed.

Three partially covered Ultraflex stents migrated, two of which have been removed and replaced. The third one prompted an emergent rigid bronchoscopy for relocation. On long-term follow-up (> 30 days) we observed the highest complication rate (13 of 16). Laser therapy was necessary to treat tumor regrowth through the mesh of the stent in six cases of partially covered (time after implantation of the prosthesis 1 month to 2 years) and in two cases of uncovered Ultraflex stents (time after implantation of the prosthesis 1 to 3 months). The removal of the prosthesis for migration was necessary in five cases: three were fully covered Silmet stents (time to removal from 1 to 8 months), and two partially covered Ultraflex stents (time to removal one month). Severe stent-related complications are shown in Figure 3 below.

Twenty-three minor complications (36.5%), shown in Figure 4, had no clinical consequences and have been recorded during routine surveillance bronchoscopy.

A total of 51 patients had bronchoscopic follow-up after stent placement, while two patients did not return at our institution after stent insertion. The duration of follow-up ranged

Figure 1 – Stents used.

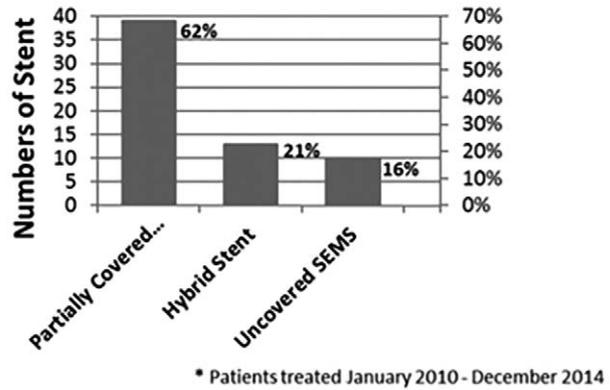


Figure 2 – Stents Location.

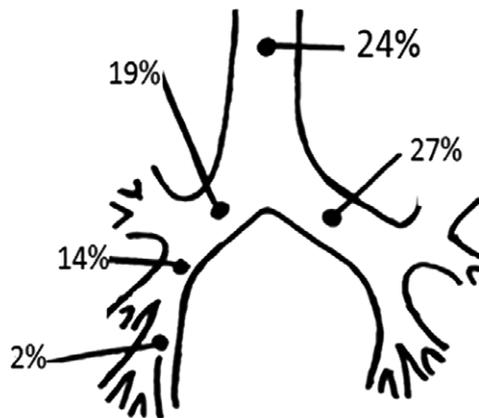


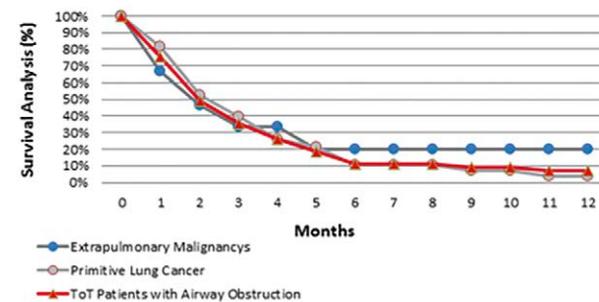
Figura 3 – Severe Stent-related Complications.

Stent Type	Number of Stents	Stent-related Complications	Type of Complications	
			Ingrowth of Tumor	Migration
Uncovered SEMS	10	20%	2	0
Partially Covered SEMS	39	28,2%	6	5
Hybrid Stent	13	23%	0	3

Figura 4 – Minor Stent-related Complications.

Minor Complications	Stents Used		
	Uncovered SEMS	Partially Covered SEMS	Hybrid stent
Mucus plugging	3	12	7
Ingrowth of Tumor	2	7	0
Migration	0	5	3

Figure 5 – Kaplan-Meier survival analysis of patients after stent placement.



5. Discussion

The majority of patients treated (96.3%) had clinical improvement following stenting. Many publications highlight that endoscopic treatment has had an impact in improving the quality of life in the patients treated. In patients who underwent successful restoration of airway patency, presented higher survival rate compared to those not treated or where the recovery efforts were unsuccessful. Chhajed *et al.* 2006, have shown that the median survival of the group with obstruction treated endoscopically was 8.4 months versus 8.2 months in the group of patients that did not present obstruction of central airways. This shows that, contrary to previous statements, obstruction is not a poor prognostic sign if treated appropriately⁵. Herth *et al.* 2010, have reported positive results on improving the quality of life of patients with tracheoesophageal fistulas after endoscopic stenting⁶. Three partially covered Ultraflex stents were used to seal bronchoesophageal fistula and similar to Herth *et al.* 2010, we noticed improvement of symptoms as well.

from 1 month to 3 years, and two patients are still in follow-ups. Overall, 95 scheduled bronchoscopies were performed after stent insertion.

Of the 38 cases of patients with lung cancer, 37 patients died of causes related to the underlying disease (mortality 97%), while one patient did not return for follow-up. Mortality in patients with extra-pulmonary cancer was approximately 87%. In two patients, one with airway stenosis due to lung cancer, and the other one with stenotic metastasis, stent removal were necessary for the reduction of the tumor mass after treatment with chemotherapy.

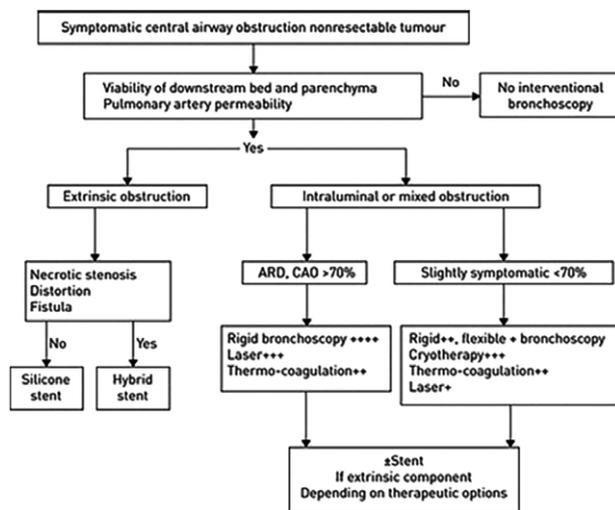
The survival in 51 patients at 1, 2, 3 months and 1 year were 75, 49, 35, and 6%, respectively (Fig. 5). Median survival after stenting was 2.4 months. For the first three months, the survival rate was higher in patients with primitive lung cancer compare to patient with extrapulmonary malignancy. However, at one year survival patients with primitive lung cancer presented a higher mortality rate. In addition, two patients with extrapulmonary malignancy are still under follow-up.

Survival rate in our study resulted lower than the values shown in the literature, which we believe is due to the delay of the indication to endoscopic treatment. Numerous studies have tried to identify prognostic factors affecting the survival rate in malignant airway obstruction. A recent study has shown that patients with malignant airway obstruction with moderate performance status benefit more from stenting. These patients have shown increased survival compared to the group with low level of performance⁷. Guibert *et al.* 2014, pointed out other prognostic factors including histology, grade, American Society of Anesthesiologists (ASA) score, and previous and/or post procedure treatment performed⁸. They claimed that interventional bronchoscopy procedures performed as an 'adjuvant' treatment improves survival rate. Therefore, it must not be considered as a last chance procedure after other treatment options have failed. Instead, it should be included in multimodal management to improve their tolerability and benefits. In September 2015 at the European Respiratory Journal they published their study where they suggested a possible decision flowchart (Fig. 6) outlining the techniques to be favoured according to the characteristics of the stenosis⁹.

However, complications related to the presence of the prostheses in the airway may arise. Each stent type has its own advantage and disadvantage, which contributes to the complication rate. The region of the airway obstructed, and the history of the underlying disease, determines the selection of the airway stent. Common complications include migration of the stent, granulation tissue formation, tumor growth, mucus plugging, infections, problems with the removal of the stent etc. Miyazawa *et al.* 2000, used 54 Ultraflex stent in 34 patients with inoperable malignant tumor. The immediate relief of dyspnea was achieved in 82% of patients who also showed the corresponding improvements in spirometry. The tumor regrowth was the most frequent complication while secretions and migration have not been significant. Ultraflex stent was defined as safe for subglottic stenosis. In cases of endoluminal tumor infiltration silicone stents or covered self-expandable metallic stents are more suitable to prevent tumor ingrowth, while in case of extrinsic compressions stents with a better grip on the wall as the uncovered SEMSs and the hybrid stents are used¹⁰. Lemaire *et al.* 2005, observed a complication rate at 16% in the first month and 13% afterward¹¹. At later stages, symptomatic granuloma formation is observed in 15-27% of cases^{12,13}.

In our study, self-expandable metallic Ultraflex stent (both partially covered and uncovered) were used more frequently due to their capability to better adapt to anatomical contours of the obstruction to minimized migration. Thus, of the eight stents that dislocated (12.6%), five of them were covered Ultraflex stents, and three were fully covered Silmet stents. Progressive tumor growth contributed to six stents migration. We suspect the other two partially covered Ultraflex stents migrated because of the short distance

Figure 6 – Decision Flow Chart. [ERS Publications]



between the origin of the main bronchi and the narrowed region. To prevent migration or dislocation is very important, that the prosthesis is positioned so that the point with greater compression is as central as possible. Our data shows that three of the eight stent migrations occurred within the first 30 days from insertion. Migration can be resolved with flexible bronchoscopy if identified on time during follow-up. Therefore, early follow-up is essential to identify potential complications, especially in patients presenting new symptoms.

The uncovered Ultraflex stents had shown no migration. However, uncovered SEMs are not recommended in patients with endoluminal obstructive tumor because of the risk for overgrowth of tumor tissue through the uncovered stent mesh. According to our study, uncovered Ultraflex stents were used in patients with predominantly extraluminal compression. Regrowth of tumor tissue and granulation tissue can be removed with laser or argon plasma coagulation. In our patients, endoscopic laser was used in eight cases; two uncovered and six partially covered Ultraflex stents. Fully covered Silmet stents showed no risk for ingrowth of tumor. Novel drug eluting stents, still under development, looks prominent in the prevention of overgrowth of tissue.

Diminished of mucociliary clearance with mucus plugging can lead to obstruction and a higher incidence of respiratory infection, and in severe cases, can lead to complete obstruction of the lumen. They are favored due to stent length and rigidity with reduced cough. Mucous plugging was the most common minor complication noted in our study (35%). There were no clinical consequences and the complications were resolved using flexible bronchoscopy.

Reepithelialization depending on the duration of the stent insertion can make stent removal difficult. We successfully removed partially covered Ultraflex stents and Silmet stents (time to removal 2 days to 8 months) with no complications.

There were no perioperative mortalities, probably due to a careful preoperative evaluation of the patient. Our findings, same as literature suggests, show that stenting is a modality associated with low operative risk¹⁴.

6. Conclusion

The success of the endoscopic stenting for patients with malignant airway obstruction depends on the severity of airway obstruction and patient's clinical condition. Patient with severe airway obstruction, who are clinically unstable and inoperable, must be treated urgently with stent insertion to successfully maintain airway patency and avoid fatality. In asymptomatic patients or in less severe obstruction, endoscopic stenting is not typically practiced, but it may improve quality of life and survival rate. Therefore, the optimal timing of stent insertion, whether at diagnosis or following failure of other modalities, still remains an open discussion. Data presented here in show the complication rate is within the line of those described in the literature. Migration resulted to be the only complication occurred in the first 30-days post-stent placement. Study has also shown that the incidence of ingrowth of tumor gets higher with longer stay of the stent on the airway. More studies are necessary to prevent future complications. Survival rate appears to be low, but two patients are still in follow-up with a better quality of life. A unique classification of lesions should be implemented to guide treatment options. In addition, specialists of various disciplines should work together to wisely choose the appropriate patient at the right time.

References

- 1 Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. *et al.* (2012) Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns. *Globocan. International Journal of Cancer* CXXXVI (5).
- 2 Dela Cruz C.S., Tanoue L.T., Matthay R.A. (2011) Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clin Chest Med.* XXXII (4), 605-644.
- 3 Ernst A. Feller-Kopman D. Heinrich D.B. *et al.* (2004) Central airway obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*, CLXIX, 1278-1297.
- 4 Bolliger C.T., Sutedja T.G., Strausz J., Freitag L. (2006) Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J.* XXVII (6), 1258-1271.
- 5 Chhajed P.N., Baty F., Pless M. *et al.* (2006) Outcome of treated advanced non-small cell lung cancer with and without airway obstruction. *Chest* CXXX, 1803-1807.
- 6 Herth F.J., Peter S., Baty F., Eberhardt R., Leuppi J.D., Chhajed P.N. (2010) Combined airway and oesophageal stenting in malignant airway-oesophageal fistulas: a prospective study. *Eur Respir J.* XXXVI (6), 1370-1374.
- 7 Razi S.S., Lebovics R.S., Schwartz G. *et al.* (2010) Timely airway stenting improves survival in patients with malignant central airway obstruction. *Ann Thorac Surg.* XC, 1088-1093.
- 8 Guibert N., Mazieres J., Lepage B. *et al.* (2014) Prognostic factors associated with interventional bronchoscopy in lung cancer. *Ann Thorac Surg* XCVII, 253-259.
- 9 Guibert N., Mazieres J., Marquette C. -H., Rouviere D., Didier A., Hermant C. (2015) Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev* XXIV, 378-391.
- 10 Miyazawa T., Yamakido M., Ikeda S. *et al.* (2000) Implantation of ultraflex nitinol stents in malignant tracheobronchial stenoses. *Chest* CXVIII, 959-965.
- 11 Lemaire A., Burfeind W.R., Toloza E. *et al.* (2005) Outcomes of tracheobronchial stents in patients with malignant airway disease. *Ann Thorac Surg* LXXX, 434-437.
- 12 Saad C.P., Murthy S., Krizmanich G. *et al.* (2003) Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy: long-term outcomes analysis. *Chest* CXXIV, 1993-1999.
- 13 Lin S. -M., Lin T. -Y., Chou C. -L. *et al.* (2008) Metallic stent and flexible bronchoscopy without fluoroscopy for acute respiratory failure. *Eur Respir J* XXXI, 1019-1023.
- 14 Facciolongo N., Patelli M., Gasparini S., Lazzari Agli L., Salio M., Simonassi C., Del Prato B., Zanoni P. (2009) Incidence of complications in bronchoscopy. Multicentre prospective study of 20,986 bronchoscopies. *Monaldi Arch Chest Dis.* Mar, LXXI (1):8-14.

Valutazione della predittività del profilo metabolomico nella diagnosi precoce del tumore del polmone: progetto sperimentale

Laura Bertini, Leonardo Tenori, Lorenzo Corbetta*

I. Cenni generali sulla metabolomica

Con il termine metabolomica¹⁻⁵ si intende la scienza capace di effettuare «una analisi sia quantitativa che qualitativa di tutti i metaboliti presenti in un sistema biologico».

L'oggetto di studio della metabolomica è il metaboloma ovvero l'insieme dei metaboliti presenti nei sistemi biologici (dai più semplici come quelli unicellulari ai più complessi come l'uomo) identificabili come prodotti finali dell'espressione genica.

Sebbene non quantificabile con assoluta precisione, è possibile affermare che il numero dei metaboliti costituenti il metaboloma umano oscilla da un numero minimo di 2.000 composti ad un numero massimo di 20.000 e che di questi composti i più interessanti siano sicuramente le molecole di basso peso molecolare come lipidi, glucidi e amminoacidi che costituiscono sia i substrati che i prodotti di numerosi *pathway* metabolici e sono coinvolti in numerose vie di *signaling*.

Oltre all'enorme variabilità quantitativa, un'altra fondamentale caratteristica del metaboloma umano (ma anche degli altri sistemi biologici) è la dinamicità, ovvero la capacità di modificarsi sia quantitativamente (concentrazione dei metaboliti) che qualitativamente (tipologia dei metaboliti) non solo in risposta a fattori fisiologici come età, sesso, alimentazione e assetto genetico in modo tale da delineare il substrato biochimico delle differenze fenotipiche inter ed intra-individuali, ma anche in risposta a tutte quelle condizioni patologiche che sono dovute o che si associano a scompensi del metabolismo: è proprio in questa ottica che il metaboloma può essere considerato come un indice molto complesso e accurato dello 'stato di salute' dell'organismo umano.

Due sono gli approcci con cui la metabolomica viene condotta.

1. *Approccio qualitativo*: quello più tradizionale che si occupa dello studio di un particolare metabolita o di una specifica classe di metaboliti.
2. *Approccio quantitativo*: quello più recente ed innovativo, che ha suscitato maggiore interesse nella comunità scientifica; esso si occupa dello studio di tutti i metaboliti – noti

* Laura Bertini è dirigente medico I livello di Medicina interna presso l'Ospedale Santa Maria Nuova, Azienda USL Toscana Centro. Leonardo Tenori, Centro di Risonanza Magnetica (CERM), Università di Firenze. Lorenzo Corbetta è direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

e non noti – determinabili con l'analisi metabolomica e del successivo confronto con impronte metaboliche di riferimento di soggetti sani in modo da poter evidenziare eventuali alterazioni patologiche del metaboloma.

Interpretando con opportuni strumenti matematico-statistici il *fingerprint* metabolomico, si potrebbe riuscire ad ottenere non solo la diagnosi di una specifica malattia in tempi molto più precoci rispetto a quelli attuali, ma anche informazioni sulla variabilità della risposta farmacologica dei pazienti in modo tale da poterne personalizzare e ottimizzare la terapia.

Gli studi di metabolomica vengono effettuati sui più comuni fluidi biologici ed in particolar modo su sangue e urine che possono essere ottenuti in modo semplice e scarsamente invasivo. Tali campioni sono poi sottoposti a processi analitici che sfruttano la Spettroscopia di NMR; questa è una metodica che, mantenendo l'integrità del campione, permette di ottenere informazioni dettagliate sulla struttura molecolare sia di composti puri che di miscele complesse.

Rispetto alle tecniche analitiche fino ad oggi utilizzate, essa presenta tre vantaggi fondamentali:

1. *rapidità dell'analisi* che viene completata in circa otto minuti;
2. *semplicità delle procedure* per l'assenza della necessità reale di pre-trattare i campioni da analizzare;
3. *multiparametricità* correlata alla possibilità di analizzare i metaboliti indipendentemente dalla loro natura chimica in modo tale da ottenere un *fingerprinting svincolato dalle conoscenze a priori* sulla natura delle molecole osservate.

Attraverso la NMR è possibile ottenere evidenze sperimentali dell'esistenza di un fenotipo metabolico individuale (metabotipo) costante e caratteristico per ciascun soggetto, che non risente delle variazioni dello stile di vita e che quindi si configura come la parte invariabile dell'espressione metabolica. Da ciò si evince che le alterazioni del metabotipo possono essere considerate dei campanelli di allarme per l'insorgenza di patologie o per l'evoluzione clinica di patologie già instaurate.

L'analisi con spettroscopia NMR dei liquidi biologici produce uno spettro contenente una serie di picchi le cui ampiezze e posizioni consentono di determinare accuratamente le caratteristiche delle molecole organiche presenti all'interno del campione.

In conclusione possiamo affermare che il punto di forza della metabolomica è proprio la capacità di analizzare, nello stesso momento, l'insieme di tutti i metaboliti (*fingerprint*) presenti nei fluidi biologici in modo tale da ottenere il maggior numero di informazioni riguardanti lo 'status' dei campioni stessi e quindi dei soggetti a cui essi appartengono.

2. La metabolomica ha un ruolo potenziale nella diagnosi di malattie sistemiche e oncologiche.

La metabolomica fornisce il quadro dinamico di uno stato metabolico di un sistema biologico. I metaboliti non solo possono dare delle indicazioni sullo stato di salute dell'individuo ma anche sulle malattie che potrebbero manifestarsi. Ricerche sui metaboliti nel diabete mellito, nell'ipertensione arteriosa, nella malattia celiaca e nello scompenso cardiaco, hanno rilevato un'alterazione del metaboloma fino a 10 anni prima che comparissero i sintomi della malattia⁶⁻¹⁴.

Negli ultimi anni gli studi metabolomici hanno fornito un contributo significativo nel campo oncologico, sottolineando il ruolo potenziale dell'analisi del PM nei soggetti affetti

da tumore. In particolare numerosi studi sono stati eseguiti e tanti altri sono tuttora in corso sul ruolo della metabolomica nella diagnosi precoce e nella progressione del cancro al seno: donne sottoposte ad intervento chirurgico per cancro al seno, senza metastasi radiologicamente documentabili, hanno dato luogo a due PM in uno solo dei quali si è avuta metastasi rilevata nel corso del *follow up*, diversamente dall'altro gruppo¹⁵⁻²⁰. Il PM è stato studiato anche in relazione ad altri tipi di cancro come per esempio il cancro colon-retto metastatico²¹, il tumore dell'ovaio²², la leucemia²³, il tumore precoce del cavo orale²⁴, il tumore del fegato²⁵ e la progressione del cancro alla prostata²⁶.

2. Tumore del polmone

2.1 Epidemiologia

Il TP è la principale causa di morte per cancro nel mondo. Se da una parte, negli ultimi decenni, si è verificata una lieve e progressiva diminuzione dell'incidenza di questa neoplasia nel sesso maschile, dall'altra invece vi è stato un netto incremento nel sesso femminile, quale conseguenza del diffondersi tra le donne dell'abitudine al fumo, con un rapporto che è ora di 2,5:1 27,28. Il picco di incidenza si osserva tra la 6^a e 7^a decade di vita e oltre 1/3 dei casi è diagnosticato in soggetti di età maggiore di 70 anni. Il TP rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 27% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti).

Attualmente, la maggior parte dei TP è diagnosticata clinicamente, quando i pazienti presentano sintomi quali tosse persistente, dolore e perdita di peso. Sfortunatamente, in molti casi, si arriva alla diagnosi quando già c'è uno stadio di malattia avanzato. Tenendo conto di tutte le fasi al momento della diagnosi, il tasso di sopravvivenza a 5 anni per il TP, è solo il 16,8%. Il tasso di sopravvivenza per i pazienti con un IV stadio di malattia al momento della diagnosi è molto più basso, uguale circa al 2%.

Anche in Italia, la percentuale di sopravvivenza a 5 anni fra i malati di tumore è moderatamente aumentata negli ultimi anni, passando dal 10 al 14% nei maschi e dal 12 al 18% nelle femmine.

2.2 Eziologia e fattori di rischio

Svariati sono i fattori, sia endogeni che esogeni, che giocano un ruolo importante nello sviluppo del TP. Si ritiene che essi agiscano promuovendo alterazioni a carico del DNA cellulare in grado di determinare proliferazione incontrollata della cellula mutata, con conseguente sviluppo della neoplasia. Tra i fattori esogeni sono da ricordare il fumo di sigaretta²⁷⁻²⁹, fattore di rischio principale, e le esposizioni ambientali ed occupazionali ad asbesto, metalli pesanti, radiazioni ionizzanti, fumo e polveri³⁰⁻³⁶. Il fumo di sigaretta è il più importante fattore di rischio per l'insorgenza di TP. Diversi studi hanno confermato infatti che l'80-90% di tutti i pazienti affetti da TP sono fumatori o ex-fumatori. Il rischio risulta proporzionale alla durata dell'abitudine e al numero medio di sigarette fumate al giorno. Una considerazione particolare merita il fumo passivo o fumo di tabacco ambientale, potenzialmente cancerogeno; infatti è stato dimostrato che per i soggetti non fumatori che vivono con un fumatore il rischio di sviluppare la malattia è del 20-30%. L'International Agency For Research on Cancer (IARC)³² ha infatti classificato l'esposizione secondaria al fumo di tabacco come un agente cancerogeno conosciuto (classe A). Un altro fattore di rischio è rappresentato dall'inquinamento atmosferico³⁷ in

associazione allo sviluppo di adenocarcinoma, che si manifesta in un numero considerevole di soggetti non fumatori.

I fattori endogeni che concorrono allo sviluppo del TP³⁸ sono sia quelli legati a pregresse o attuali patologie polmonari quali la fibrosi polmonare idiopatica^{39,40} e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)⁴¹⁻⁴³ sia quelli dovuti a mutazioni genetiche⁴⁴.

2.3 Principali alterazioni genetiche nell'adenocarcinoma e nel carcinoma squamocellulare

Negli ultimi anni lo studio delle caratteristiche molecolari dei TP ha messo in evidenza un ruolo specifico di alcuni geni legati alla proliferazione cellulare, in particolare l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)⁴⁵, per la classificazione, la prognosi e la terapia, degli adenocarcinomi polmonari. Appare di notevole rilevanza, anche per le prospettive di una *target therapy*, l'iperespressione di EGFR appartenente alla *erb family*, gruppo di geni coinvolti a vario titolo nel controllo della proliferazione cellulare; tale iperespressione, dovuta a mutazioni quali la delezione dell'esone 19 o mutazioni dell'esone 21, può essere presente nel 62% dei casi di NSCLC.

La translocazione dell'oncogene chinasi del linfoma anaplastico (ALK)⁴⁶⁻⁵⁰ con l'oncogene EML4 sul braccio corto del cromosoma 2, attiva una specifica tirosinchinasi coinvolta nei processi di proliferazione e sopravvivenza cellulare. Questa translocazione EML4-ALK, presente nel 5% degli adenocarcinomi polmonari, è più comune nei soggetti giovani, poco o non fumatori.

Il KRAS è un oncogene attivo nella trasduzione del segnale mediato da EGFR⁵¹; esso è un biomarcatore predittivo consolidato non solo per il tumore del colon-retto ma è anche implicato nella cancerogenesi polmonare. Mutazioni di tale gene si trovano frequentemente in soggetti di razza bianca con adenocarcinoma del polmone e una storia di fumo e sono associate a una prognosi infausta.

Molti progressi sono stati compiuti nella ricerca di target molecolari per l'adenocarcinoma polmonare ma solo recentemente sono stati identificati target potenziali per il carcinoma a cellula squamose⁵²⁻⁵⁵.

2.4 Classificazione isto-patologica dei tumori polmonari

I tumori primitivi del polmone, secondo la World Health Organization (WHO) del 2004, vengono classificati in base alla biologia, l'approccio terapeutico e la prognosi in:

- carcinomi non a piccole cellule (NSCLC);
- carcinomi a piccole cellule (SCLC).

Esistono poi altre forme istologiche di neoplasie polmonari, meno frequenti come il carcinoide, i sarcomi, i linfomi epiteliali. Inoltre, il polmone è frequentemente sede di metastasi secondarie da tumori di origine polmonare e non.

Oltre l'80% di tutti i carcinomi polmonari è rappresentato dal carcinoma non a piccole cellule (NSCLC). Questo include 3 maggiori istotipi: carcinoma a cellule squamose, adenocarcinoma e il carcinoma anaplastico a grandi cellule.

Questa classificazione isto-patologica ha subito delle profonde modifiche negli ultimi anni con l'introduzione di cambiamenti significativi, grazie agli studi condotti da una coorte internazionale di esperti rappresentati da International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), l'American Thoracic Society (ATS) e l'European Respiratory Socie-

ty (ERS) e affrontati con approcci multidisciplinari⁵⁶⁻⁶⁰. La diagnosi istologica unitamente alla ricerca molecolare su piccole biopsie (per esempio la biopsia trans-bronchiale) o su campioni citologici rappresentano attualmente i punti chiave dell'approccio diagnostico, terapeutico e prognostico del tumore del polmone. La classificazione dell'OMS era invece incentrata sulla diagnosi di TP effettuata in campioni ottenuti da resezioni chirurgiche in un solo 30% di pazienti.

Un altro importante punto di questa nuova classificazione è il concetto che la medicina personalizzata nel TP in stadio avanzato è determinata dall'istologia e dalla genetica.

2.5 Prevenzione primaria e diagnosi precoce

La prevenzione primaria e la diagnosi precoce sono essenziali per ridurre la mortalità per TP. Quando viene diagnosticato durante le fasi iniziali, il TP può essere trattato con la resezione chirurgica ad intento curativo, ma, nella maggior parte dei casi, la malattia diventa sintomatica, e quindi diagnosticata, solo nelle fasi più avanzate. Il lungo periodo d'assenza di sintomi dal momento dell'insorgenza del tumore fino alla sua manifestazione clinica, riduce in modo considerevole la diagnosi precoce. Il tasso di sopravvivenza a 5 anni varia dal 6 al 18% e non è migliorato in modo significativo negli ultimi 20 anni. Tuttavia, quando la malattia è diagnosticata nella fase iniziale, il tasso di sopravvivenza può raggiungere il 67%. La prevenzione primaria consiste nell'abolizione del fumo di tabacco. La diminuzione nella mortalità per TP nell'ultimo decennio segue la modificazione dell'abitudine al fumo dei maschi, e, in particolare, l'aumento del numero di ex fumatori.

L'elevata mortalità giustificherebbe l'assoluta necessità di idonei programmi di screening del carcinoma polmonare per consentire una diagnosi in fase precoce, e asintomatica, della malattia nella popolazione considerata ad alto rischio: fumatori di un pacchetto/die con età superiore a 50 anni e soggetti professionalmente esposti a carcinogeni respiratori.

Un'altra categoria ad alto rischio è costituita da soggetti già sottoposti ad exeresi radicale di carcinoma della testa e del collo, del polmone o delle vie digestive superiori.

Sfortunatamente gli unici test diagnostici, sino ad oggi disponibili, (radiografia torace ed esame citologico dell'escreato), sia impiegati singolarmente che insieme, hanno mostrato una scarsa sensibilità diagnostica. Negli ultimi anni, studi pilota osservazionali di tipo prospettico condotti in individui forti fumatori, hanno dimostrato la superiore sensibilità della TC spirale rispetto alla semplice radiografia del torace nell'individuare noduli polmonari neoplastici in soggetti asintomatici. È stata infatti documentata una possibile diminuzione della mortalità (del 20% circa) in pazienti ad alto rischio, sottoposti a controlli periodici sistematici con TC spirale a basso contenuto di radiazioni⁶¹, rispetto al gruppo di controllo che eseguiva solo radiografie del torace. Attualmente la procedura non è consigliata per i pazienti a basso rischio⁶².

Bisogna però considerare che la TC spirale presenta degli importanti svantaggi, tra cui i risultati falsi-positivi, l'esposizione alle radiazioni, procedure invasive addizionali, overdiagnosi e importanti conseguenze psicologiche.

Nell'importante settore della diagnosi precoce del TP merita una particolare attenzione la valutazione, tuttora in itinere, dei miRNA (micro RNA), marker tumorali genetici rilevabili attraverso un semplice esame del sangue come strumento di screening, sui forti fumatori e su ex fumatori^{63,64}. La presenza dei miRNA nel sangue identifica, all'interno della popolazione dei forti fumatori di età superiore a 50 anni, il sottogruppo a maggior rischio di sviluppare un tumore al polmone che dovrà, quindi, sottoporsi a TC torace a basse dosi.

Trovare nuove strategie diagnostiche è elemento cruciale per individuare il tumore in fase precoce e mirare, con successo, alla cura del paziente.

Una ricerca di frontiera è l'applicazione dello studio del PM al TP.

3. Metabolomica e cancro del polmone: scopo dello studio

Il presente studio è volto alla individuazione del PM dei pazienti affetti da TP; si vuole, cioè, identificare il PM di pazienti con TP e confrontarlo con il PM di individui affetti da patologie polmonari non tumorali. Obiettivo primario è indagare se esista un *fingerprint* caratteristico dei pazienti affetti da TP rispetto ai soggetti non neoplastici. In rapporto alle due principali tipologie di TP (NSCLC e SCLC), altro scopo e obiettivo secondario di questo studio è ricercare il *fingerprint* di riferimento per ognuna di esse con conseguente suddivisione dei pazienti in due gruppi. Sono esclusi i carcinoidi.

La diagnosi di tumore maligno del polmone e la sua ulteriore suddivisione avverrà a seguito dell'analisi istologica dell'Anatomia Patologica dell'AOUC.

L'individuazione del *fingerprint* potrebbe, in un futuro, portare a: 1) uno screening, su larga scala, della popolazione ad alto rischio, che consentirebbe di porre diagnosi di malattia in una situazione di asintomaticità e, verosimilmente, in stadio precoce. In tale caso il tumore risulterebbe suscettibile di un trattamento chirurgico definitivo, 2) un *follow up* attraverso lo studio metabolomica sui liquidi biologici (urina e sangue) in quei pazienti con nodulo polmonare solitario < 8 mm non candidati alla chirurgia secondo gli attuali protocolli, ma solo ad un *follow up* radiologico con TC torace.

Attualmente la ricerca sull'applicazione della metabolomica nel TP è in fase sostanzialmente iniziale⁶⁵⁻⁶⁸.

3.1 Disegno dello studio

Lo studio, disegnato come uno studio osservazionale prospettico monocentrico, prevede l'arruolamento, previo consenso informato, di 300 pazienti che si presentino in elezione presso l'Ambulatorio di Pneumologia Interventistica dell'Azienda ospedaliero-universitaria di Careggi (AOUC), Firenze, per eseguire broncoscopia. La patologia polmonare di questi pazienti sarà documentata da parametri sia clinico-laboratoristici sia strumentali (TC torace con mdc/PET).

Ai pazienti sarà spiegato il motivo dello studio ed illustrato il valore dell'eventuale contributo. Se lo condivideranno, firmeranno il consenso e sarà loro somministrata una tabella da compilare, necessaria per ricavare informazioni anagrafiche, anamnestiche e cliniche (Tab. 1). Nel caso in cui il paziente acconsenta all'arruolamento per lo studio, gli verrà prelevato un campione di sangue – 5 ml di sangue periferico usando una provetta da 5 ml – dall'accesso venoso già predisposto routinariamente per l'esecuzione della broncoscopia. Non sono previsti ulteriori prelievi a distanza.

I pazienti arruolati dovranno rispettare i criteri di inclusione/esclusione di seguito riportati.

I criteri di inclusione comprendono:

1. Adesione volontaria del paziente allo studio in oggetto.
2. Età inclusa fra 40 e 85 anni.
3. Pazienti inviati in Broncoscopia per patologie non neoplastiche e liberi da malattia neoplastica da almeno 10 anni.

4. Pazienti con nessuna controindicazione all'esecuzione della broncoscopia.
5. Consenso alla procedura.

I criteri di esclusione comprendono:

1. Pazienti con comorbidità oncologiche accertate.
2. Carcinoide polmonare.
3. Pazienti con grave insufficienza d'organo.

Nel corso dell'arruolamento, i pazienti saranno sottoposti al prelievo di emoglobina ed ematocrito, glicemia a digiuno, potassiemia, creatininemia, transaminasi, sodiemia, calce-
mia, aPTT, PT, fibrinogeno.

Tabella 1 – Scheda anamnestica da somministrare al paziente durante l'arruolamento.

Nome	
Cognome	
Data di nascita	
Sesso	
Peso	
Altezza BMI	
Iperensione arteriosa	
Diabete mellito	
Dislipidemia	
Farmaci	
Insufficienza renale	
Eteroplasia pregressa	Intervallo libero da malattia
Distiroidismo	
Stato socio-economico	
Anamnesi pneumologica	
Fumo in corso	in corso
	Pregresso
	Età inizio
	Pacchetti/gg
Diagnosi BPCO	Anno di diagnosi
	FEV1
	VEMS/CVF
Esposizione a polveri organiche ed inorganiche di origine lavorativa	
Pregresse infezioni respiratorie (esiti TBC, esiti polmoniti)	
Tosse cronica o espettorazione	
Dispnea	
Emoftoe	
Insufficienza respiratoria	Saturazione alla pulsossimetria

3.2 Materiali e metodi: raccolta, preparazione dei campioni e stoccaggio

A ciascuno dei pazienti sarà prelevato un campione di sangue per lo studio di metabolomica, in aggiunta ai campioni prelevati per l'esecuzione della valutazione laboratoristica dei principali parametri ematochimici. Il campione di sangue sarà prelevato attraverso un accesso venoso periferico e inserito in una provetta da 5 ml. Successivamente, esso sarà centrifugato per 10 min. con velocità di 4000 rpm e alla temperatura di 4°C in modo tale da separare gli elementi corpuscolati, che vanno a costituire il pellet, dal sovrastante siero che sarà poi aliquotato in criovials sterili e infine stoccato in congelatori alla temperatura di -80°C.

I campioni saranno quindi inviati al Centro di Ricerca di Risonanze Magnetiche (CERM), Sesto Fiorentino, Firenze, per l'analisi metabolomica e statistica.

Al momento dell'analisi, le aliquote di siero saranno scongelate a temperatura ambiente e agitate prima dell'uso. 300 µL prelevati da ciascuna aliquota di siero saranno addizionati con 300 µL di tampone solfato di sodio e la miscela così ottenuta sarà, poi, omogeneizzata per 30 s; 150 µL di questa miscela saranno infine trasferiti in un vial per la NMR da 4,25 mm (BrukerBioSpin) per l'analisi di spettrometria di NMR e spettrometria di massa (MS).

3.3 Analisi metabolomica

Le principali tecniche analitiche utilizzate negli studi di metabolomica sono la NMR e la MS. Per tutti i campioni raccolti saranno acquisiti gli spettri 1H in NMR utilizzando uno spettrometro Bruker 600 Mhz (BrukerBioSpin, USA) che opera ad una frequenza di Larmor di 600,13 Mhz ed è equipaggiato con una sonda TXI 1H-13C/15N-2H di 5 mm che comprende uno strumento di sincronizzazione-coordinazione automatica ed un meccanismo automatico per cambiare i campioni. Per la stabilizzazione della temperatura a livello di circa 0,01 °K rispetto al campione, sarà utilizzata una termocoppia BTO 2000. Prima della misurazione, tutti i campioni saranno tenuti per almeno 3 minuti nella sonda per equilibrare la temperatura (298°K). Per ciascuno dei campioni di siero sarà acquisito uno spettro dimensionale usando tre filtri di cui il primo, denominato Carr-Purcell- Meiboom-Gill (CPMG), contiene i segnali dovuti ai metaboliti a basso peso molecolare; il secondo, denominato DIFF, contiene i segnali provenienti da metaboliti a basso peso molecolare di natura lipofila; il terzo corrisponde ad una sequenza pulsata standard (filtro NOESY) e contiene entrambi i tipi di segnale. Per le analisi di MS, invece, sarà utilizzato uno strumento Agilent GC-MS equipaggiato con ionizzazione elettronica (EI) e rivelatore triplo quadrato. L'uso di un kit standard Phenomenex permetterà di rilevare e quantificare la maggior parte degli amminoacidi allo stesso tempo. Infine, utilizzando un altro tipo di esperimento, sarà possibile determinare la composizione lipidica dei campioni, permettendo la quantificazione dei più comuni acidi grassi nel siero.

3.4 Analisi statistica

Per l'analisi statistica dei dati epidemiologici e clinici sarà utilizzato il software SPSS (versione 17.0, SPSS Inc, Chicago).

Le caratteristiche descrittive delle variabili continue dei diversi gruppi di pazienti dello studio, saranno espresse attraverso la mediana dei valori per il primo ed il terzo quartile mentre le variazioni statistiche di tali variabili saranno valutate con l'analisi della varianza.

Nel condurre l'analisi metabolomica, il primo passo sarà quello di studiare i campioni biologici di siero con la metodica di spettrometria a NMR. Per essi, l'analisi spettroscopica sarà condotta previa applicazione di tre diversi tipi di filtro (i suddetti CMPG, DIFF e NOESY) utilizzati per individuare molecole di elevato peso molecolare come ad esempio biopolimeri, molecole di natura lipidica a basso peso molecolare ed infine molecole di dimensioni variabili ma con natura chimica idrofila. Gli spettri acquisiti con le modalità sopra descritte sono un insieme multidimensionale di coordinate metaboliche, i cui valori corrispondono ai picchi dello spettro stesso e ciascun picco corrisponde ad un particolare tipo di composto, gran parte del quale è a basso peso molecolare (amminoacidi, lipidi, zuccheri). Una volta acquisiti gli spettri, il passo successivo sarà quello di fornirne un'adeguata interpretazione. Dal momento che il numero dei dati ottenuto sarà assai rilevante, si renderà necessario il ricorso a tecniche di analisi statistica multivariata capaci di esaminare, nel medesimo tempo, le relazioni intercorrenti tra un numero così elevato di dati. Le tecniche di analisi statistica multivariata sono fondamentali per ridurre il numero totale di variabili degli spettri. La prima riduzione è ottenuta attraverso il cosiddetto *bucketing* un processo che consiste nel suddividere uno spettro in bucket cioè in porzioni più piccole contenenti picchi la cui intensità è calcolata per ottenere le variabili iniziali. La dimensione dei bucket può variare in relazione al tipo di elaborazione voluta dallo sperimentatore, anche se generalmente 0,02 ppm è la dimensione standard, quella cioè più frequentemente utilizzata. I dati ottenuti dai bucket sono riassunti in una matrice in cui le righe corrispondono al dato stesso mentre le colonne descrivono una sua caratteristica peculiare ed osservabile. Dopo aver operato questa prima riduzione dei dati, vengono applicate le due principali metodiche di analisi statistica multivariata: Principal Component Analysis (PCA) e Partial Least Square (PLS) con lo scopo di ottenere una suddivisione dei dati in due o più cluster sulla base delle loro differenze o analogie. La PCA, applicata per la prima volta nel 1901 da K Pearson, è una delle metodiche lineari più semplici ed utilizzate di analisi statistica multivariata il cui scopo è quello di operare un'ulteriore riduzione dei dati metabolici conservando però il valore originario della varianza dei dati stessi. La PCA è eseguita considerando un numero n di bucket della matrice originaria, ciascuno dei quali viene descritto con il termine X_1, X_2, X_n . I bucket saranno successivamente combinati tra loro in modo tale da produrre nuovi dati che prenderanno il nome di Componenti Principali (PC). Tale combinazione verrà eseguita in modo tale che il primo PC determinerà il massimo valore percentuale in termini di variabilità mentre gli altri PC contribuiranno in modo progressivamente minore. La conversione dei dati della matrice originaria in PC permetterà di compilare due nuove matrici: *score matrix* e *loadingmatrix*. La prima di queste matrici esprime le coordinate dei campioni, infatti ogni punto nel grafico corrisponde ad un singolo spettro di risonanza magnetica e può essere considerato come una nuova variabile, mentre la seconda matrice rappresenta il modo in cui i bucket sono combinati linearmente. Per tale ragione, nel grafico rappresentante la *loadingmatrix*, ogni punto rappresenta una diversa intensità dello spettro e come le variabili influenzano la discriminazione tra i vari campioni; in pratica ogni punto del grafico rappresenta quale bucket è responsabile della massima varianza. La PLS è la seconda metodica statistico-analitica utilizzata negli studi di metabolomica che permette di correlare una matrice, detta matrice X , contenente dati indipendenti dal campione (come ad es. l'intensità degli spettri), con una matrice, detta matrice Y , contenente dati che invece sono strettamente dipendenti dal campione (come ad es. le informazioni riguardanti la natura del campione, provenienza da soggetti sani o malati, tipo di patologia presentata). Per ottenere dati attendibili con la metodica PLS è necessario scindere i campioni in due gruppi rispettivamente deno-

minati *training set* e *validation set*. Il primo gruppo è utilizzato per costruire un modello matematico necessario per analizzare i dati del secondo gruppo. I modelli lineari sono molto utilizzati negli studi di metabolomica; non bisogna dimenticare che molto spesso la distribuzione dei dati metabolici non è bene approssimata attraverso una gaussiana multivariata, dal momento che la distribuzione dei singoli metaboliti non è di tipo normale; più frequentemente, si osserva la combinazione di numerosi gruppi di metaboliti che presentano distribuzione normale. Per tale motivo, l'applicazione della PCA o del corrispondente metodo *supervised* di analisi PLS può determinare una mancanza di informazioni e per ovviare a tali mancanze si rende necessario il ricorso a metodiche non lineari di analisi statistica multivariata. Allo stesso tempo è comunque necessario tener conto del fatto che i metodi non lineari aumentano il numero dei parametri valutabili, il che può determinare l'insorgenza di nuove difficoltà interpretative. Inoltre, essi sono maggiormente suscettibili ad interferenze. Per tali motivi, anche se il loro utilizzo sembra teoricamente utile, essi devono essere applicati con estrema cautela. Attraverso questo complesso processo di elaborazione statistica degli spettri di NMR, sarà possibile ottenere un pattern metabolico caratteristico per i soggetti affetti da patologia tumorale e non.

Bibliografia

- 1 Nicholson J.K., Lindon J.C., Holmes E. (1999) 'Metabolomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data. *Xenobiotica* XXIX (11), 1181-1189.
- 2 Nicholson J.K., Lindon J.C. (2008) Systems biology: metabonomics. *Nature CDLV* (7216), 1054-1056.
- 3 Assfalg M., Bertini I., Colangiuli D., Luchinat C., Schafer H., Schutz B. *et al.* (2008) Evidence of different metabolic phenotypes in human. *Proc Natl Acad Sci USA* CV, 1420-1424.
- 4 Bernini P., Bertini I., Nepi S., Saccenti E., Schaefer H., Schuetz B. *et al.* (2009) Individual human phenotypes in metabolic space and time. *J Proteome Res* VIII, 4264-4271.
- 5 Pearson H. (2007) Meet the human metabolome. *Nature* VIII, 446-448.
- 6 Bertini I., Calabro A., De Carli V., Luchinat C. *et al.* (2009) The Metabonomic Signature of Celiac Disease. *J Proteome Res* VIII, 170-177.
- 7 Bernini P., Bertini I., Calabrò A. *et al.* (2010) Are Patients with Potential Celiac Disease Really Potential? The Answer of Metabonomics. *J Proteome Res*.
- 8 Bernini P., Bertini I., Luchinat C. *et al.* (2011) The Cardiovascular Risk of Healthy Individuals Studied by NMR Metabonomics of Plasma Samples. *J Proteome Res* X, 4983-4992.
- 9 Tenori L., Hu X, Pantaleo P. *et al.* (2013) Metabolomic fingerprint of heart failure in humans: A nuclear magnetic resonance spectroscopy analysis. *Int J of Cardiology* CLXVIII, e113-e115.
- 10 Saccenti E., Suarez-Diez M., Luchinat C. *et al.* (2015) Probabilistic Networks of Blood Metabolites in Healthy Subjects As Indicators of Latent Cardiovascular Risk. *J Proteome Res* XIV, 1101-1111.
- 11 Sabatine M.S., Liu E., Morrow D.A. *et al.* (2005) Metabolomic Identification of Novel Biomarkers of Myocardial Ischemia. *Circulation* CXII, 3868-3875.
- 12 Holmes E., Loo R.L., Stampler J. *et al.* (2008) Human metabolic phenotype diversity and its association with diet and blood pressure. *Nature CDLIII*.
- 13 Wang T.J., Larson M.G., Vasan R.S. *et al.* (2011) Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nature Medicine* XVII, 4-10.
- 14 Lanza I.R., Zhang S., Ward L.E. *et al.* (2010) Quantitative metabolomics by H-NMR and LC-MS/MS confirms altered metabolic pathways in diabetes. *PLoS One* V (5).

- 15 Oakman C., Tenori L., Claudino W.M. *et al.* (2011) Identification of a serum-detectable metabolomic fingerprint potentially correlated with the presence of micrometastatic disease in early breast cancer patients at varying risks of disease relapse by traditional prognostic methods. *Ann Oncol*.
- 16 Oakman C., Tenori L., Biganzoli L. *et al.* Uncovering the metabolomic fingerprint of breast cancer. *Int J Biochem Cell Biol*.
- 17 Tenori L., Oakman C., Claudino W.M. *et al.* (2012) Exploration of serum metabolomic profiles and outcomes in women with metastatic breast cancer: A pilot study. *Molecular Oncology* VI, 437-444.
- 18 Tenori L., Oakman C., Morris P.G. *et al.* (2015) Serum metabolomic profiles evaluated after surgery may identify patients with estrogen receptor negative early breast cancer at increased risk of disease recurrence. Results from a retrospective study. *Mol Oncol* IX, 128-139.
- 19 Oakman C., Tenori L., Cappadona S. *et al.* (2012) Targeting Metabolomics in Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep* IV, 249-256.
- 20 Di Leo A., Claudino W., Colangiuli D. *et al.* (2007) New strategies to identify molecular markers predicting chemotherapy activity and toxicity in breast cancer. *Ann Oncol* XVIII (suppl. 12): XII8-XIII4.
- 21 Bertini I., Cacciatore S., Jensen B.V. *et al.* (2012) Metabolomic NMR Fingerprinting to Identify and Predict Survival of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *AACR, American Association for Cancer Research*, LXXII (1).
- 22 Odunsi K., Wollman R.M., Ambrosone C.B. *et al.* (2005) Detection of epithelial ovarian cancer using 1H-NMR-based metabonomics. *Int J Cancer* CXIII, 782-788.
- 23 MacIntyre D.A., Jimenez B., Lewintre E.J. *et al.* (2010) Serum metabolome analysis by 1H-NMR reveals differences between chronic lymphocytic leukaemia molecular subgroups. *Leukemia* XXIV, 788-797.
- 24 Tiziani S., Lopesi V., Gunther U.L. (2009) Early stage diagnosis of oral cancer using 1H-NMR-based metabolomics. *Neoplasia* XI, 269-276.
- 25 Yang YX, Li CL, Nie X *et al.* (2007) Metabonomic studies of human hepatocellular carcinoma using high-resolution magic-angle spinning 1H-NMR spectroscopy in conjunction with multivariate data analysis. *J Proteome Res* VI, 2605-2614.
- 26 Sreekumar A., Poisson L.M., Rejendiran T.M. *et al.* (2009) Metabolomic Profiles Delineate Potential Role for Sarcosine in Prostate Cancer Progression. *Nature* CDLVII, 910-914.
- 27 Alberg A.J., Brock M.V., Ford J.G., Samet J.M., Spivack S.D. (2013) Epidemiology of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* CXLIII (suppl. 5),1-29.
- 28 WHO Statistical Information System.
- 29 Bilello K., Murin S., Matthay R. (2002) Epidemiology, etiology and prevention of lung cancer. *Clin Chest Med* XXIII, 1-25.
- 30 Ettinger D.S., Wood D.E., Akerley W. *et al.* (2015) *Non small cell lung cancer*.
- 31 *I numeri del cancro in Italia* (2014) AIOM-AIRTUM.
- 32 *Cancro del polmone*. International Agency For Research on Cancer (IARC).
- 33 Hoffmann D., Mirjana V. (1997) Djordjevic, Ilse Hoffmann. The changing sigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health* L, 307-364.
- 34 Pfeifer G.P., Denissenko M.F., Olivier M. *et al.* (2002) Tobacco smoke carcinogens, DNA damage and p53 mutations in smoking-associated cancers. *Oncogene*, Oct XXI (48): 7435-7451.
- 35 Świątkowska B., Szubert Z., Sobala W., Szeszenia-Dąbrowska N. (2015) Predictors of lung cancer among former asbestos exposed workers. *Lung cancer*.
- 36 Espina C., Straif K., Friis S., Kogevinas M., Saracci R., Vainio H., Schüz J. (2015) European code against cancer 4th edition: environment, occupation and cancer. *Cancer epidemiol*.

- 37 Raaschou-Nielsen O., Andersen Z.J., Beelen R., Samoli E., Stafoggia M. *et al.* (2013) Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* XIV (9), 813-822.
- 38 Spiro S.G. (1997) Il carcinoma polmonare. *European respiratory Monograph* I.
- 39 Tomasetti S., Gurioli C., Ryu J.H. *et al.* (2015) The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*.
- 40 Park J., Kim T.S., Shim C.M. *et al.* (2001) Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* XVII, 1216-1219.
- 41 de-Torres J.P., Wilson D.O., Sanchez-Salcedo P. *et al.* (2015) Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med.* Feb 1, CXCI (3):285-291.
- 42 Roy S., Herbst M.D., John V. *et al.* (2008) Lung cancer. *N Engl J Med* CCCLIX, 1367-1380.
- 43 Yang I.A., Holloway J.W., Fong K.M. (2013) Genetic susceptibility to lung cancer and comorbidities. *J Thorac Dis.* 5 Suppl., S454-462.
- 44 Chatziandreu I., Tsioli P., Sakellariou S., Mourkioti I., Giannopoulou I., Levidou G., Korkolopoulou P., Patsouris E., Saetta A.A. (2015) Comprehensive Molecular Analysis of NSCLC; Clinicopathological Associations. *PLoS One.* X (7).
- 45 Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. (2007) Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* VII (3), 169-181.
- 46 Sasaki T., Janne P.A. (2011) New strategies for treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* XVII, 7213-7218.
- 47 Mano H. (2015) The EML4-ALK oncogene: targeting an essential growth driver in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* XCI (5), 193-201.
- 48 Yoshida A., Tsuta K., Nakamura H. *et al.* (2011) Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol* XXXV, 1226-1234.
- 49 Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. *et al.* (2010) Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* CCCLXIII, 1693-1703.
- 50 Shaw A.T., Solomon B. (2011) Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res* XVII, 2081-2086.
- 51 Mounawar M., Mukeria A., Le Calvez F. *et al.* (2007) Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14arf expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. *Cancer Res.* Jun 15, LXVII (12): 5667-5672.
- 52 Dutt A., Ramos A.H., Hammerman P.S. *et al.* (2011) Inhibitor-sensitive FGFR1 amplification in human non-small cell lung cancer. *PLoS One* VI, e203-251.
- 53 Hammerman P.S., Sos M.L., Ramos A.H. *et al.* (2011) Mutations in the DDR2 kinase gene identify a novel therapeutic target in squamous cell lung cancer. *Cancer Discov* I, 78-89.
- 54 Weiss J., Sos M.L., Seidel D. *et al.* (2010) Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med* II, 62-93.
- 55 Cancer Genome Atlas Research Network, Hammerman P.S., Hayes D.N. *et al.* (2012) Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* CDLXXXIX, 519-525.
- 56 Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. *et al.* (2011) International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/ European Respiratory Society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thoracic Oncol* VI, 244-285.
- 57 Travis W.D., Brambilla E., Riely G.J. (2013) New Pathologic Classification of Lung Cancer: Relevance for Clinical Practice and Clinical Trials. *J Clin Oncol* XXXI 992-1001.
- 58 Travis W.D., Rekhtman N., Riley G.J. *et al.* (2010) Pathologic diagnosis of advanced lung cancer based on small biopsies and cytology. A paradigm shift. *J Thorac Oncol* V, 411- 414.

- 59 Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. *et al.* Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/ American Thoracic Society / European Respiratory Society classification. *Arch Pathol Lab Med.*
- 60 Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K. *et al.* (2004) Pathology and Genetics: Tumours of the lung, Pleura, Thymus and Heart, Lyon, France. *IARC.*
- 61 Peter B., Bach M.D., Gerard A., Silvestri M.D., Morgan Hanger B.A., Jett J.R. (2007) Screening for Lung Cancer* ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest.*
- 62 Jiu-Wei Cui, Wei Li, Fu-Jun Han, Yu-Di Liu (2015) Screening for lung cancer using low-dose computed tomography: concerns about the application in low-risk individuals. *Trans Lung Cancer Res.* IV (3), 275-286.
- 63 Fortunato O., Boeri M., Verri C. *et al.* (2014) Therapeutic Use of MicroRNAs in Lung Cancer. *BioMed Res Inter* VIII, 1-8.
- 64 Sozzi G., Boeri M., Rossi M. *et al.* (2014) Clinical Utility of a Plasma-Based miRNA Signature Classifier Computed Tomography Lung Cancer Screening: A Correlative MILD Trial Study. *J Cl Onc* XXXII, 768-773.
- 65 Rocha C.M., Carrola J., Barros A.S, Gil A.M., Goodfellow B.J., Carreira I.M., Bernardo J., Gomes A., Sousa V., Carvalho L., Duarte I.F. (2011) Metabolic Signatures of Lung Cancer in Biofluids: NMR-Based Metabonomics of Blood Plasma. *Journal of Proteome X*, 4314-424.
- 66 Carrola J., Rocha C.M., Barros A.S, Gil A.M., Goodfellow B.J., Carreira I.M., Bernardo J., Gomes A., Sousa V., Carvalho L., Duarte I.F. (2011) Metabolic Signatures of Lung Cancer in Biofluids: NMR-Based Metabonomics of Urine. *Journal of Proteome Research X*, 221-230.
- 67 Yingrong Chen, Zhihong Ma, Lishan Min, Hongwei Li, Bin Wang, Jing Zhong, Licheng Dai (2015) Biomarker Identification and Pathway Analysis by Serum Matabolomics of Lung Cancer. *Biomed Res Int.*
- 68 Stinkens K., Vanhove K., Thomeer M. (2015) Metabolomics a novel biomarker in lung cancer. *J Thorac Oncol X* (6), e46.

Adeguatezza delle linee guida ACCP per la stadiazione mediastinica del tumore non a piccole cellule N0 e T2a (stadio IB)

*Davide Bianchi, Giorgia Tancredi, Luca Voltolini, Stefano Orsi, Bertrand Delclaux, Lorenzo Corbetta**

1. Introduzione

Una corretta stadiazione mediastinica delle neoplasie maligne polmonari non a piccole cellule costituisce un fattore prognostico e diagnostico di considerevole importanza. Ci fornisce informazioni dettagliate sull'estensione della malattia e indirizza lo specialista verso una prognosi accurata e di conseguenza permette di fornire al paziente le migliori opzioni terapeutiche disponibili.

2. Obiettivi

Scopo del nostro lavoro è verificare l'adeguatezza delle linee guida ACCP nella stadiazione mediastinica dei tumori polmonari non a piccole cellule classificati come stadio IB ovvero T2AN0 clinico. Le linee guida ACCP suggeriscono in caso di NSCLC stadiao IB di non proporre alcuna ulteriore stadiazione mediastinica. Le linee guida della ESTS invece propongono ulteriori indagini mediastiniche tramite EBUS/EUS o VAM. Nel nostro lavoro abbiamo comparato le due linee guida, le ACCP *Methods for staging Non-small cell lung cancer* pubblicate su *Chest/* (CXLIII, 5) nel maggio 2013 con quelle della European Society of Thoracic Surgery *Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer* pubblicate sull'*European Journal of Cardio-thoracic surgery* il 26 febbraio 2014.

3. La classificazione TNM delle neoplasie polmonari

La classificazione dello stadio TNM, la cui prima edizione risale al 1944, si pone l'obiettivo primario di descrivere l'estensione della malattia, valutare quale sia l'impatto del-

* Davide Bianchi, servizio di Pneumologia e Oncologia Toracica, CH Troyes, Francia; Giorgia Tancredi, SOD Chirurgia Toraco Polmonare, AOU Careggi, Firenze; Luca Voltolini, direttore SOD Chirurgia Toraco Polmonare, AOU Careggi, Firenze; Stefano Orsi, SOD Pneumologia Interventistica, AOU Careggi, Firenze; Bertrand Delclaux, servizio di Pneumologia e Oncologia Toracica, CH Troyes, Francia; Lorenzo Corbetta è direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

la malattia sul trattamento e valutare quale sarà il decorso, sempre però tenendo conto che non è la stadiazione da sola che definisce completamente la prognosi. La classificazione TNM la possiamo suddividere in stadio clinico, indicato col prefisso *c*, e patologico, col prefisso *p*. Lo stadio clinico è quello che si può determinare utilizzando tutte le metodiche disponibili prima del trattamento, mentre lo stadio patologico si stabilisce dopo la chirurgia. Da sottolineare che una procedura chirurgica come la mediastinoscopia per esempio, fa parte dello staging clinico visto che la resezione chirurgica vera e propria non è ancora stata attuata e quindi non abbiamo ancora cominciato un trattamento. L'attuale classificazione, giunta alla settima edizione (gennaio 2010), si basa sul progetto intrapreso dall'IASCL (International Association for the study of Lung Cancer) che in oltre 12 anni ha raccolto dati su oltre 100000 pazienti, dagli anni '90 fino al 2000.

4. Il parametro T: la dimensione della neoplasia

Una analisi dettagliata delle dimensioni tumorali da parte della IASCL ha portato a confermare che i 3 cm sono un valore soglia e in base a questo definirono T1 e T2. In aggiunta, gli altri valori soglia sono i 2 cm (T1a), tra 2 e 3 cm (T1b), 5 cm (T2a) e i 7cm (T2b) che definiscono i relativi sottogruppi. La differente sopravvivenza in ogni sottogruppo è statisticamente significativa nei pazienti con stadiazione patologica. I tumori superiori a 7 cm mostrano una sopravvivenza simile ai T3 e quindi furono inseriti in questo gruppo (Tab. 1).

Tabella 1 – Stadiazione del tumore del polmone 7° edizione. [Fonte: Elsevier]

Descriptors	Definitions	Subgroups*
T	Primary tumor	
T0	No primary tumor	
T1	Tumor ≤ 3 cm † surrounded by lung or visceral pleura not more proximal than the lobar bronchus	
T1a	Tumor ≤ 2 cm †	T1a
T1b	Tumor > 2 but ≤ 3 cm †	T1b
T2	Tumor > 3 but ≤ 7 cm † or tumor with any of the following: Invades visceral pleura, involves main bronchus ≥ 2 cm distal to the carina, atelectasis/obstructive pneumonia extending to hilum but not involving the entire lung	
T2a	Tumor > 3 but ≤ 5 cm †	T2a
T2b	Tumor > 5 but ≤ 7 cm †	T2b
T3	Tumor > 7 cm; or directly invading chest wall, diaphragm, phrenic nerve, mediastinal pleura, or parietal pericardium; or tumor in main bronchus < 2 cm distal to the carina §; or atelectasis/obstructive pneumonitis of entire lung; or separate tumor nodules in the same lobe	T3 _{>7} T3 _{inv} T3 _{centr} T3 _{centr} T3 _{satell}
T4	Tumor of any size with invasion of heart, great vessels, trachea, recurrent laryngeal nerve, esophagus, vertebral body, or carina; or separate tumor nodules in a different ipsilateral lobe	T4 _{inv} T4 _{ipsi.Nod}

5. Invasività

L'invasione oltre il tessuto elastico della pleura è definito come T2, comprendendo anche l'invasione verso un lobo adiacente. T3 invece include l'invasione della pleura

parietale o mediastinica o del pericardio parietale. T4 include l'invasione della faccia viscerale del pericardio e dell'arteria polmonare e delle vene polmonari intrapericardiche. Il coinvolgimento della vena cava o dell'aorta intra o extrapericardica è considerato T4.

Si considera l'invasione della azygos come T3 visto che non è considerata tra i grossi vasi. Il tumore di Pancoast invece è considerato T4 in caso di coinvolgimento di C8 o di radici nervose superiori, rami del plesso brachiale, vasi succlavi, corpi vertebrali o canale spinale. Se coinvolge invece solo radici toraciche e le apofisi vertebrali allora è T3. La paralisi ricorrentiale sinistra o destra è T4, se invasa dal tumore primario mentre N2 se diparte dai linfonodi. L'infiltrazione della vena cava, trachea o esofago, dal tumore primario è definito T4 mentre se parte dai linfonodi è N2 o N3. Le difficoltà aumentano in caso di invasione mediastinica. Sebbene il coinvolgimento della pleura mediastinica sia T3, l'invasione del grasso mediastinico è T4 e del pericardio parietale T3. La ACCP raccomanda di classificare come T4 solo in caso di coinvolgimento netto e chiaro del grasso mediastinico¹.

6. Parametro N: coinvolgimento linfonodale. Le mappe dei linfonodi toracici di Naruke, Mountain-Dressler e la IASCL

L'analisi dell'influenza prognostica del parametro N supporta la tradizionale categorizzazione in N0 N1 N2 N3. L'estensione diretta del tumore primario in un linfonodo è considerata coinvolgimento linfonodale.

la prima mappa dei linfonodi toracici fu stabilita da Naruke nel 1960, ed ebbe grande seguito in Nord America, Europa e Giappone. Negli anni '80-'90 furono numerosi i tentativi di perfezionamento dei descrittori anatomici della mappa di Naruke, e portarono a sviluppare due mappe, la mappa ATS di Wang e quella proposta dalla AJCC, un riadattamento della mappa di Naruke. Nel 1996 invece furono Mountain e Dressler a modificare la ATS col tentativo di unire la precedente mappa ATS con quella AJCC. Tale mappa fu chiamata MD ATS. Tra la mappa di Naruke e quella di Mountain Dressler (MD-ATS) ci sono importanti differenze tra i descrittori anatomici, per esempio i linfonodi della stazione 1 di Naruke corrispondono alla 1 e alla 2 della MD-ATS mentre le stazioni 2, 3, 4R e 4L dell'autore giapponese corrispondono a 4R e 4L nella mappa MD-ATS.

Una discrepanza tra le più eclatanti, la ritroviamo a livello della stazione 7, infatti i linfonodi sottocarenali della MD-ATS corrispondono alla stazione 7 e 10 di Naruke. Questo nella clinica comporta che alcuni tumori ritenuti N2 e stadiati di conseguenza come IIIA secondo la MD ATS, siano considerati N1 e stadiati come II secondo la mappa di Naruke.

Una ulteriore area di controversie riguarda la relazione tra coinvolgimento linfonodale e sopravvivenza globale: malattia intranodale e extranodale⁵, coinvolgimento linfonodale singolo o multiplo (N1 o N2)^{68,69,72-77}, e i siti specifici di coinvolgimento metastatico a seconda della localizzazione del tumore primario^{69,73,76}; il significato di *skip metastases* e il bisogno di una rimozione estesa o ridotta dei linfonodi⁷⁰, soprattutto in tumori di diametro inferiore a 2 cm⁷¹. Le analisi del database IASCL suggeriscono infatti che i tumori del lobo superiore sinistro con *skip metastases* nella finestra aorto-polmonare (5 e 6) sono associate a prognosi migliore rispetto a altri N2. Inoltre l'analisi dell'impatto potenziale del numero di linfonodi coinvolti sulla sopravvivenza mette in evidenza tre gruppi in cui i tassi di sopravvivenza stessi sono nettamente differenti tra loro: i pazienti con N1 in una singola zona, pazienti con N1 multipli o N2 singolo e pazienti con N2 multipli. Visti gli studi retrospettivi fatti a proposito, questa differenza di nomenclatura

introduce una discrepanza inconciliabile nell'analisi dei dati a disposizione⁷⁸. Di fronte a questi problemi, la IASCL staging committee fu incaricata di sviluppare una nuova mappa che fosse in grado di riconciliare le differenze tra le due mappe di linfonodi toracici e la pubblicò nel 2009.

Nella tabella sotto riportata (Tab. 2) vediamo nel dettaglio le differenze anatomiche tra la mappa MD ATS e quella IASCL.

Tabella 2 – Differenze anatomiche tra la mappa MD ATS e quella IASCL. [Fonte: Elsevier]

MD-ATS Map	IASLC Map
#1 Low Cervical, Supraclavicular, and Sternal Notch Nodes	
Nodes lying a horizontal line at the upper rim of the bronchiocephalic (left innominate) vein where it ascends to the left, crossing in front of the trachea in its midline	Upper border: lower margin of cricoid cartilage Lower border: clavicles bilaterally and, in the midline, the upper border of the manubrium, IR designates right-sided nodes, 1L, left sided nodes in this region For lymph node station 1, the midline of the trachea serves as the border between 1R and 1L
#2 Upper paratracheal nodes	
Nodes lying above a horizontal line drawn tangential to the upper margin of the aortic arch and below the inferior boundary of the No. 1 nodes	2R: Upper boarder: apex of the right lung and pleural space and in the midline, the upper border of the manubrium Lower boarder: intersection of the caudal margin of the innominate vein with the trachea As for lymph node station 4R, 2R includes nodes extending to the left lateral border of the trachea 2L: Upper border: apex of the left lung and pleural space, and in the midline, the upper border of the manubrium Lower border: superior border of the aortic arch
#3 Prevascular and Retrotracheal Nodes	
Prevascular and retrotracheal nodes may be designed 3A, and 3P; midline nodes are considered to be ipsilateral	3a: Prevascular On the right Upper border, apex of chest Lower border: level of carina Anterior border: posterior aspect of sternum Posterior border: anterior border of superior vena cava On the left Upper boarder: apex of chest Lower border: level of carina Anterior border: posterior aspect of sternum Posterior border: left carotid artery 3p: Retrotracheal Upper boarder: apex of chest Lower border: carina

#4 Lower Paratracheal Nodes

The lower paratracheal nodes on the right lie to the right of the midline of the trachea between a horizontal line drawn tangential to the upper margin of the aortic arch and a line extending across the right main bronchus at the upper margin of the upper lobe bronchus, and contained within the mediastinal pleural envelope; the lower paratracheal nodes on the left lie to the left of the midline of trachea between a horizontal line drawn tangential to the upper margin of the aortic arch and a line extending across the left main bronchus at the level of the upper margin of the left upper lobe bronchus, medial to the ligamentum arteriosum and contained within the mediastinal pleural envelope. Researchers may wish to designate the lower paratracheal nodes as No. 4s (superior) and No. 4i (inferior) subsets for study purposes; the No. 4s nodes may be defined by a horizontal line extending across the trachea and drawn tangential to the cephalic border of the azygos vein; the No. 4i nodes may be defined by the lower boundary of No. 4s and the lower boundary of no. 4, as described above.

4R: includes right paratracheal nodes, and paratracheal nodes extending to the left lateral border of trachea

Upper border: intersection of caudal margin of innominate vein with the trachea

Lower border: lower border of azygos vein

4L includes nodes to the left of the left lateral border of the trachea, medial to the ligamentum arteriosum

Upper border: upper margin of the aortic arch

Lower border: upper rim of the left main pulmonary artery

#5 Subaortic (Aortopulmonary Window)

Subaortic nodes are lateral to the ligamentum arteriosum or the aorta or left pulmonary artery and proximal to the first branch of the left pulmonary artery and lie within the mediastinal pleural envelope

Subaortic lymph nodes lateral to the ligamentum arteriosum

Upper boarder: the lower border of the aortic arch

Lower border: upper rim of the left main pulmonary artery

#6 Paraaortic Nodes (Ascending Aorta or Phrenic)

Nodes lying anterior and lateral to the ascending aorta and the aortic arch or the innominate artery, beneath a line tangential the upper margin of the aortic arch.

Lymph nodes anterior and lateral to the ascending aorta and aortic arch

Upper border: a line tangential to the upper border of the aortic arch

Lower border: the lower border of the aortic arch

#7 Subcarinal Nodes

Nodes lying caudal to the carina of the trachea, but not associated with the lower lobe bronchi or arteries within the lung

Upper border: the carina of the trachea

Lower border: the upper border of the lower lobe bronchus on the left; the lower border of the bronchus intermedius on the right

#8 Paraesophageal Nodes (Below Carina)

Nodes lying adjacent to the wall of the esophagus and to the right or the left of the midline, excluding subcarinal nodes

Nodes lying adjacent to the wall of the esophagus and to the right or left of the midline, excluding subcarinal nodes

Upper border: the upper border of the lower lobe bronchus on the left; the lower border of the bronchus intermedius on the right

Lower border: the diaphragm

9 Pulmonary Ligament Nodes

Nodes lying within the pulmonary ligament, including those in the posterior wall, and lower part of the inferior pulmonary vein	Nodes lying within the pulmonary ligament Upper border: the inferior pulmonary vein Lower border: the diaphragm
---	---

#10 Hilar Nodes

The proximal lobar nodes, distal to the mediastinal pleural reflection and the nodes adjacent to the bronchus intermedius on the right; radiographically, the hilar shadow may be created by the enlargement of both hilar and interlobar nodes	Includes nodes immediately adjacent to the mainstem bronchus and hilar vessel including the proximal portions of the pulmonary veins and main pulmonary artery Upper border: the lower rim of the azygos vein on the right; upper rim of the pulmonary artery on the left Lower border: interlobar region bilaterally
---	---

#11 Interlobar nodes

Nodes lying between the lobar bronchi	Between the origin of the lobar bronchi #1 ls: between the upper lobe bronchus and bronchus intermedius on the right #1 li: between the middle and lower lobe bronchi on the right
---------------------------------------	--

#12 Lobar nodes

Nodes adjacent to the distal lobar bronchi	Adjacent to the lobar bronchi
--	-------------------------------

#13 Segmental nodes

Nodes adjacent to the segmental bronchi	Adjacent to the segmental bronchi
---	-----------------------------------

#14 Subsegmental nodes

Nodes around the subsegmental bronchi	Adjacent to the subsegmental bronchi
---------------------------------------	--------------------------------------

7. Parametro M: metastasi a distanza

La settima classificazione non riconosce il termine Mx perché l'informazione clinica della stadiazione è sempre disponibile. La presenza di metastasi a distanza è classificata come M1b. Si nota una minore sopravvivenza in pazienti con metastasi multiple rispetto a metastasi solitarie a distanza². Il coinvolgimento metastatico tramite uno o più noduli distinti in un lobo controlaterale, la presenza di noduli pleurali o un versamento pericardico/pleurico maligno è classificato come M1a vista la sua sopravvivenza leggermente migliore rispetto alle metastasi a distanza ed è peggiore solo rispetto al T4².

8. Lo stadio

La IASCL ha definito raggruppamenti in stadi e nonostante le nuove suddivisione T e M, il raggruppamento non mostra modifiche. Un ottimo sito che può rivelarsi molto utile a gestire la complessità dello stadio tumorale è disponibile su <<http://staginglungcancer.org>>³.

Più complessa diventa la stadiazione di noduli tumorali multipli, malattia multifocale, soprattutto in caso di carcinoma bronchiolo-alveolare ma la loro trattazione esula dal nostro lavoro.

9. Tipi di classificazione dello stadio

La settima edizione è applicabile a tutti i tipi principali di tumore polmonare anche se in primis fu sviluppata per i NSCLC. Gli studi però sono stati validati anche per i carcinoidi⁶ e i SCLC⁷. Le principali classificazioni sono cliniche 'c' e patologiche 'p'. Secondo il manuale AJCC lo stadio clinico dovrebbe raccogliere più informazioni possibili prima di cominciare il trattamento incorporando sintomi e applicandoli a tutti quei pazienti con questi tumori.

La classificazione in stadio deve fornire una nomenclatura che descriva l'anatomia e l'estensione della malattia, ed è stata stabilita basandosi su analisi statistiche (Tab. 4). L'interesse di distinguere un gruppo da un altro è la differenza di prognosi tra gruppi eterogenei (geografici, istologici, tipo di database, periodo, clinico o patologico). La prognosi quindi è stata utilizzata come strumento nell'analisi e le differenze prognostiche sono il risultato. Come usare lo staging? Un ottimo clinico deve stabilire il miglior trattamento per il paziente, anche se non possiamo aspettarci di poter scegliere un trattamento basandoci esclusivamente su un algoritmo. Una necessità clinica è di stabilire la prognosi. L'estensione anatomica ne è un fattore importante ma si deve anche tenere conto che i fattori prognostici sono anche tanti altri, legati al tumore, alla sua eterogeneità biologica, al paziente, al trattamento e al contesto clinico e sociale. Occorre una particolare attenzione nell'usare la prognosi per guidare le decisioni terapeutiche, il fatto che la sopravvivenza sia scarsa non implica necessariamente che sia utile aggiungere una terapia, se non dimostrando con i dati un aumento della sopravvivenza. Allo stesso modo non si deve mettere da parte un eventuale trattamento solo perché la sopravvivenza è bassa. È indiscutibile che la classificazione IASLC sia un passo importantissimo, sia per le dimensioni del database, sia per le analisi attente e dettagliate, sia per la validazione intera ed esterna dei risultati. Inevitabilmente però, diventa difficile distinguere chiaramente ogni dettaglio. Una comprensione profonda della classificazione stadiativa è essenziale perché è necessaria alla nostra abilità di discutere chiaramente con i pazienti affetti da queste patologie.

Tabella 4 – Linee Guida ACCP.

Prefix	Name	Definition
c	Clinical	Prior to initiation of any treatment, using any and all information available (e.g. including mediastinoscopy).
p	Pathologic	After resection, based on pathologic assessment.
y	Restaging	After part or all of the treatment has been given.
r	Recurrence	Stage at time of a recurrence.
a	Autopsy	Stage as first determined by autopsy.

Le linee guida ACCP (maggio 2013)

Le linee guida ACCP, una volta ottenuta la diagnosi istologica, nello stabilire lo stadio della malattia dividono i pazienti in quattro categorie radiologiche a seconda delle caratteristiche intratoraciche ed escludendo a priori la presenza di metastasi a distanza.

Figura 1 – Distinzione in 4 gruppi radiografici: Gruppo A; Gruppo B; Gruppo C; Gruppo D. [Fonte: Elsevier]

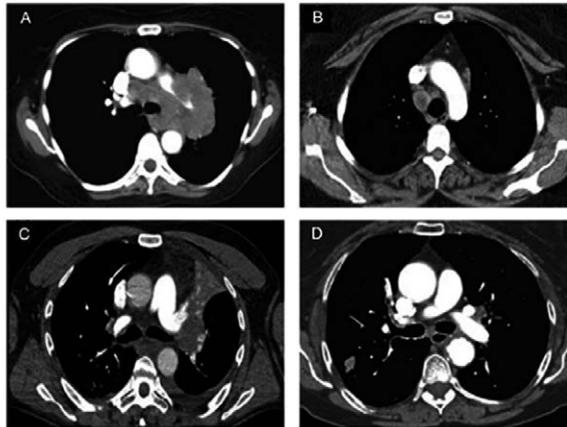


Tabella 5 – Suddivisione in gruppi basata sull'estensione del tumore. [Fonte: Elsevier]

Group	Description	Definition (by Chest CT scan)
A	Mediastinal infiltration.	Tumor mass within the mediastinum such that discrete lymph nodes cannot be distinguished or measured ¹ .
B	Enlarged discrete mediastinal nodes.	Discrete mediastinal nodes ≥ 1 cm in short-axis diameter on a transverse CT image.
C	Clinical stage II or central stage I tumor.	Normal mediastinal nodes (< 1 cm) but enlarged N1 nodes (≥ 1 cm) or a central tumor (within proximal one-third of the hemithorax).
D	Peripheral clinical stage I tumor.	Normal mediastinal and N1 nodes (< 1 cm) and peripheral tumor (within outer two-thirds of hemithorax).

* This not include a tumor mass within the lung that is abutting the mediastinum and tangentially involving the mediastinal pleura or fat (this situation pertains to the T stage of the primary tumor and not the N stage of the mediastinum).

La stadiazione mediastinica assume un ruolo cruciale nella terapia del tumore polmonare, definire un coinvolgimento mediastinico significa in molti casi, determinare se la malattia è resecabile chirurgicamente (Tab. 5). Lo staging clinico di solito si ottiene tramite indagini non invasive. Sulla base quindi di queste indagini si può stabilire la presenza e l'assenza di una invasione tumorale del mediastino. La distinzione in quattro gruppi radiografici assume una importante utilità in quanto definisce il bisogno o meno di indagini invasive (Fig. 1). Il *gruppo A* per esempio, coinvolgendo pazienti con coinvolgimento mediastinico e di vasi e vie aeree, rendendo impossibile distinguere i linfonodi. In genere l'immagine è più che sufficiente per classificare come stadio III. Il dubbio maggiore in questo caso è di natura istologica, ovvero di distinguere tra SCLC e NSCLC.

Nel *gruppo B* si riesce a misurare la dimensione dei linfonodi ingrossati. In tali pazienti il coinvolgimento mediastinico è sospetto ma va dimostrato istologicamente.

Gli ultimi due gruppi, *C* e *D*, includono pazienti nei quali i linfonodi mediastinici appaiono radiologicamente normali. Nel *gruppo C* la presenza di un tumore centrale o di una malattia N1 rende molto alta la probabilità di un coinvolgimento mediastinico quindi si deve proseguire con ulteriori indagini^{9 10 11 12}.

Nel gruppo finale, il *D*, le probabilità di infiltrazione mediastinica sono molto ridotte quindi di norma non c'è bisogno di ulteriori indagini^{9 10 11}.

La TC torace

Si ritiene universalmente che un linfonodo mediastinico normale abbia un asse breve inferiore a 1 cm in una sezione TC trasversa. L'infiltrazione mediastinica è presente quando c'è presenza di tessuto anomalo nel mediastino che impedisce la visualizzazione dei normali linfonodi e ha aspetto amorfo e irregolare., inoltre la distinzione tra neoplasia centrale e periferica si fa considerando topograficamente una lesione neoplastica che risiede rispettivamente nel terzo centrale e nei due terzi laterali del torace. I quattro gruppi radiografici quindi sono distinguibili in base a caratteristiche anatomiche come la misura, l'estensione e la localizzazione e non in base a criteri metabolici come la PET. Il liquido di contrasto ha una sola indicazione, distinguere i vasi dai pacchetti linfonodali in caso di invasione mediastinica o per distinguere l'invasione dai tumori a localizzazione centrale. Di solito per definire un linfonodo come patologico, i radiologi usano come criterio una misura dell'asse minore del linfonodo superiore a 1 cm, in una sezione trasversa. Ci sono anche altri criteri come un asse maggiore superiore a 1 cm, l'asse minore superiore a 1,5 cm oppure l'asse minore superiore a 1 cm con evidenza concomitante di necrosi centrale o rottura della capsula. Anche un asse minore superiore a 2 cm è indicativo di malignità. Diciamo, in ogni caso che la TC per la stadiazione del mediastino non è di certo un mezzo perfetto, ma rimane il miglior studio disponibile del torace, guidando spesso la scelta dei linfonodi stessi da sottoporre alla tecnica invasiva più appropriata.

Limiti della TC nella stadiazione mediastinica

C'è da considerare che tra il 5 e il 15% dei pazienti con stadio clinico T1N0, ovvero IA si riscontrano metastasi linfonodali all'esame anatomo-patologico¹³; esiste un'alta percentuale di linfonodi che sembrano patologici alla TC e poi si rivelano benigni. Inoltre un numero importante di linfonodi benigni secondo i criteri TC si rivelano poi maligni. La TC può sottostadiare o soprastadiare la malattia. Diciamo che nel mediastino la TC torace serve a fornire una specie di strada da seguire per localizzare i linfonodi di interessi e scegliere la metodica più appropriata per analizzarli.

La PET

Modalità di imaging che si basa sull'attività biologica delle cellule neoplastiche. Le cellule tumorali mostrano un aumento di utilizzo del glucosio e un tasso più alto di glicolisi comparato alle cellule non neoplastiche¹⁴. Il radioanalogo del glucosio¹⁵, il FDG, venendo introdotto nelle cellule come glucosio, viene fosforilato a FDG-6-fosfato dall'esochinasi che si accumula nelle cellule tumorali e l'isotopo accumulato viene rilevato dalla PET^{16 17}; spesso un valore soglia di 2,5 SUV viene usato come indice di malignità ma vale soprattutto per le masse periferiche di oltre 2 cm. La PET comunque può risultare positiva anche in altri processi non neoplastici come le patologie infiammatorie granulomatose. La sua risoluzione spaziale inoltre è limitata a 7-10 mm. Un altro limite è che alcune neoplasie ben differenziate di basso grado come il carcinoma *in situ*, il carcinoma invasivo ben differenziato e i carcinoidi tipici, non sono captanti alla PET fornendo un alto numero di falsi negativi^{18 19}. La sensibilità e specificità media della PET nell'identificare le metastasi

linfonodali è rispettivamente 80 e 88%; la PET quindi si rivela più accurata della TC per la stadiazione mediastinica. Talvolta però risulta difficile identificare tra linfonodo mediastinici e ilari, o differenziare un tumore centrale e una metastasi linfonodale anche quando si sovrappongono immagini PET e TC. La PET resta un esame metabolico con limiti di risoluzione anatomica; si possono identificare stazioni linfonodali ma non linfonodi isolati.

PET-TC

Un migliore risultato lo offre la PET TC associata, con una specificità più alta rispetto alla PET sola ma con una sensibilità più bassa per ragioni ignote. Dal 2000 al 2011 sono stati fatti 19 studi includendo 2014 pazienti sottoposti a PET-TC e rispondenti ai criteri di inclusione⁵⁸⁻⁶⁷. I risultati mostrano una sensibilità del 62% una specificità del 90%, VPP del 63% e VPN del 90%. Concludendo il paragrafo, la PET ha una sensibilità e specificità maggiore rispetto alla TC e fornisce informazioni importanti riguardando la malattia extratoracica e identifica in modo più accurato linfonodi anormali che possano essere biopsiati. I suoi limiti sono legati ai falsi negativi che possono condurre a resezioni non curative. La PET resta quindi la metodologia non invasiva più accurata disponibile nello studio mediastinico.

Risonanza magnetica

Nei NSCLC ha uso limitato ma ha una accuratezza paragonabile a quella TC, addirittura può essere superiore nel delineare tumori che invadono il mediastino, la parete toracica, il diaframma o i corpi vertebrali^{20 21 22}, nell'invasione del solco superiore o del plesso brachiale, ma non si esegue di routine.

Una volta classificati i pazienti nelle quattro categorie si procede alla scelta del migliore metodo di stadiazione invasiva.

Metodiche chirurgiche

Mediastinoscopia

La mediastinoscopia prevede una incisione sopra il manubrio sternale, l'inserimento di un mediastinoscopio sopra la trachea e la biopsia dei linfonodi di interesse. Si riporta una morbilità e mortalità del 2 e 0,08%²³. Tramite questo approccio sono accessibili le stazioni 1, 3, 2R 4R 2L 4L e 7 anteriori. La videomediastinoscopia permette invece una migliore visione e una analisi più ampia includendo anche i linfonodi posteriori della stazione 7; la sensibilità mediana della mediastinoscopia per rivelare le metastasi linfonodali si è rivelata del 78% su 9267 pazienti e un VPN medio del 91%. Come routine si dovrebbero esaminare almeno cinque stazioni 2R 2L 4R 4L 7. La video offre resa migliore della tecnica tradizionale^{24 25}. La specificità dei falsi positivi nella mediastinoscopia raggiunge il 100%.

Tecnica di Chamberlain

La valutazione dei linfonodi della finestra aorto-polmonare invece, per i tumori del lobo superiore sinistro, si può effettuare tramite procedura di Chamberlain, detta anche mediastinotomia anteriore. Si introduce un mediastinoscopio tra il secondo o terzo spazio

intercostale sinistro. La sensibilità media della procedura per le stazioni 5 e 6 in tumori del lobo superiore sinistro è del 71% misurata in 238 pazienti^{26 27 28 29}.

Mediastinoscopia cervicale estesa

Alternativa per lo studio dei linfonodi della finestra aorto-polmonare ma si usa in pochi centri^{30 31}. Il mediastinoscopio viene inserito sopra il manubrio sternale e indirizzato verso sinistra verso l'arco aortico³². Con una sensibilità del 71%^{30 31} e un VPN medio del 91%.

Video assisted thoracic surgery

Anche la VATS permette di esaminare le stazioni 5 e 6. I pazienti sottoposti a queste procedure spesso sono operabili e appartengono al gruppo B. Limite della VATS è l'accesso a un solo emitorace per volta. La sensibilità della VATS è molto variabile per ragioni non del tutto chiare. Permette inoltre di esaminare, chiaramente, tutti i linfonodi mediastinici, viene eseguita sotto anestesia generale. Non è stata riscontrata alcuna mortalità finora. Le complicazioni sono avvenute in 12 pazienti su 669^{33 34 35}.

V.A.M.L.A. e T.E.M.L.A. (dalle linee guida ETST)

Negli ultimi dieci anni due nuove tecniche invasive stanno cambiando le modalità di esplorazioni mediastiniche, tecniche che mirano alla completa rimozione di tutti i linfonodi mediastinici e del grasso perilinfonodale al fine di avere una stadiazione precisa. Si possono eseguire con un mediastinoscopio video, la TEMPLA³⁷ (transthoracic extended mediastinoscopic lymphadenectomy): prevede una incisione di 5-8 cm sopra il manubrio sternale e solleva lo sterno con un uncino. La dissezione è effettuata in modo aperto tramite un mediastinoscopio. Nella VAMLA³⁶ (video assisted mediastinal lymphadenectomy) invece si rimuovono i linfonodi accessibili tramite mediastinoscopio. Nella TEMPLA sono accessibili più stazioni linfonodali, come le prevascolari, le paraaortiche le subaortiche e le paraesofagee. Il VPN è altissimo, del 98.7%. Nella tabella sottostante (Tab. 6) sono riportate sensibilità di TEMPLA e VAMLA e complicazioni. Per il momento queste metodiche sono ancora agli inizi, l'esperienza è limitata e non si raccomandano al di fuori di clinical trials.

Tabella 6 – Results of VAMLA and TEMPLA. [Fonte: Oxford Journals]

Author	Procedure	n	NPV	Sensitivity	Side effect
Hürtgen <i>et al.</i>	VAMLA	46	100%	100%	Recurrent laryngeal nerve palsy: 2.2%. Scarring with impact on subsequent resection: 25%.
Leschber <i>et al.</i>	VAMLA	23	100%	100%	Blood loss > 100 ml: 12%.
Witte <i>et al.</i>	VAMLA	144	NA	100%	Recurrent laryngeal nerve palsy: 3.4%. Vascular lesions: 2.1%. Mediastinitis: 0.7%. Marked scarring: 19%.
Zielinski <i>et al.</i>	TEMLA	256	97.4%	94%	Mortality: 0.3%. Recurrent laryngeal nerve palsy: 2.5%. Pneumothorax: 0.7%. Pleural effusion: 1.1%.
Yoo <i>et al.</i>	VAMLA	108	NA	NA	Recurrent laryngeal nerve palsy: 3.4%.

Tecniche endoscopiche e agoaspirative

T.T.N.A. transthoracic needle aspiration

La capacità di fare diagnosi mediastinica tramite TTNA è alta, superiore al 90%, anche se un 10% dei pazienti ha un pneumotorace da drenare³⁸. La sensibilità è del 94%^{39 40 41}.

T.B.N.A. transbronchial needle aspiration

Metodica sicura con morbilità bassa eseguibile in broncoscopia flessibile. Spesso si studia la stazione sottocarenale. Si fa diagnosi in circa l'80-90% dei casi^{42 43}. Una TBNA negativa però non può escludere altre coinvolgimenti linfonodali e quindi si consiglia di passare ad altre metodiche (come l'EBUS per esempio) per ulteriori conferme.

EBUS/EUS endobronchial ultrasound/esophageal ultrasound

Dove la strumentistica è disponibile, le metodiche eco-endoscopiche come EBUS e EUS hanno ampiamente rimpiazzato la TBNA nella stadiazione mediastinica. Il rischio di sanguinamento è molto ridotto, le complicanze sono rare⁴⁵⁻⁵⁰ e finora non abbiamo riscontrato alcun decesso legato alla procedura. Indicata soprattutto per il legamento polmonare inferiore e per i linfonodi subcarenali, e della finestra aorto-polmonare (9, 8, 7, 4L, 5). I linfonodi anterolaterali della trachea invece sono più difficili da biopsiare (2R, 2L, 4R) e richiedono un training endoscopico più accurato da parte dell'operatore. Analizzando un campione di 2443 pazienti con sospetto di NSCLC senza metastasi a distanza, nel rilevamento di metastasi maligne linfonodali (N2 o N3) sensibilità e specificità media sono rispettivamente dell'89 e del 100% con un VPN del 86%.

L'EUS permette anche di rivelare metastasi surrenali, ai linfonodi celiaci o epatiche ma non riusciamo a calcolarne la resa visto che spesso i pazienti non vengono sottoposti a ulteriori esplorazioni dell'addome. L'associazione EBUS e EUS permette di avere una utilità complementare e pressochè completa a tutte le stazioni mediastiniche con una sensibilità e specificità rispettivamente del 91 e 100% e un VPN del 96%⁵¹⁻⁵⁷

Le linee guida ESTS (dicembre 2013)

Materiali e metodi

Nel nostro studio osservazionale retrospettivo, abbiamo applicato entrambe le linee guida (Fig. 2) a 11 pazienti (numero provvisorio) con NSCLC e stadio IB sottoposto a chirurgia, confrontando stadio clinico e patologico durante il periodo 2011-2015, presi in cura nella SOD di pneumologia interventistica e di chirurgia toracica dell'ospedale Universitario Careggi di

Figura 2 – Algoritmo decisionale. [Fonte: Oxford Journal]

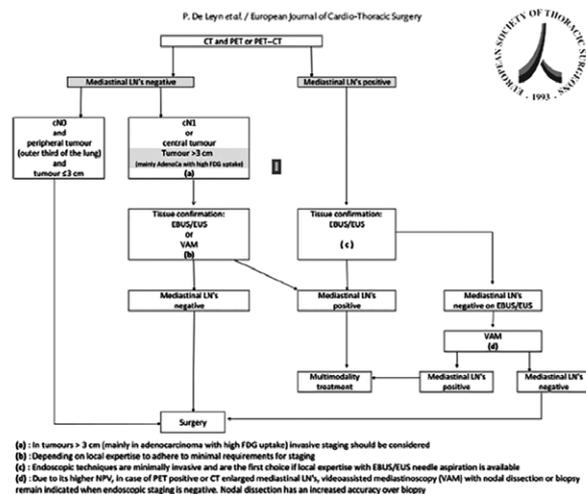


Figura 3 – Gruppo D. [Fonte: Elsevier]

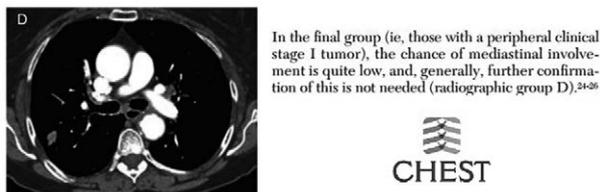
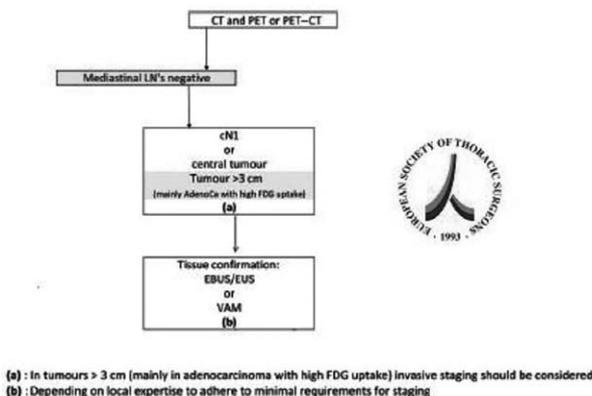


Figura 4 – Linee Guida ETS. [Fonte: Oxford Journal]



la PET mediastinica è negativa» e in una precedente raccomandazione 3.3.1 si diceva che anche nello stadio IA la PET non è necessaria.

Le linee guida ESTS invece, in caso di NSCLC compreso tra 3 e 5 cm e esclusione radiologica di coinvolgimento linfonodale, soprattutto se adenocarcinoma, la società europea di chirurgia toracica propone una conferma istologica tramite EBUS/EUS o mediastinoscopia video assistita, quindi in ogni caso una indagine invasiva a livello mediastinico (Fig. 4).

Risultati

Tutti i pazienti inclusi nel nostro studio fino ad oggi, 6 maschi e 5 femmine, età compresa tra 57 e 76 anni, età media = 71.9, istologicamente 7 adenocarcinomi (63,63%) e 4 squamosi (36.36%), hanno mostrato all’anatomia patologica sul prelievo operatorio, lo stadio pT2N0, in accordo con quello clinico.

Sex, age	histology	Clinical stade	Pathological stage
Male, 72 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0
Female, 76 yo	squam	cT2aN0	pT2aN0
Female, 76 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0
Male, 67 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0
Female, 57 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0

Firenze per evidenziare una eventuale discordanza nella stadiazione mediastinica tra le due linee guida.

L’ACCP infatti per quanto riguarda lo stadio IA e lesione periferica NSCLC e esclusione radiologica di coinvolgimento mediastinico, suggerisce di non procedere a valutazione dei linfonodi mediastinici.

4.4.8.1 For patients with a peripheral clinical stage IA tumor (negative nodal involvement by CT and PET), it is suggested that invasive preoperative evaluation of the mediastinal nodes is not required (Grade 2b) (Linee Guida ACCP).

Nel gruppo IB parla solo di coinvolgimento mediastinico molto basso, infatti la raccomandazione 4.4.7 dice testualmente che nello stadio I (quindi A+B) «probabilmente la stadiazione invasiva non è necessaria, in particolare se

Sex, age	histology	Clinical stade	Pathological stage
Female, 72 yo	squam	cT2aN0	pT2aN0
Female, 74 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0
Male, 76 yo	squam	cT2aN0	pT2aN0
Male, 74 yo	squam	cT2aN0	pT2aN0
Male, 73 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0
Female, 74 yo	adk	cT2aN0	pT2aN0

Abbreviazioni:

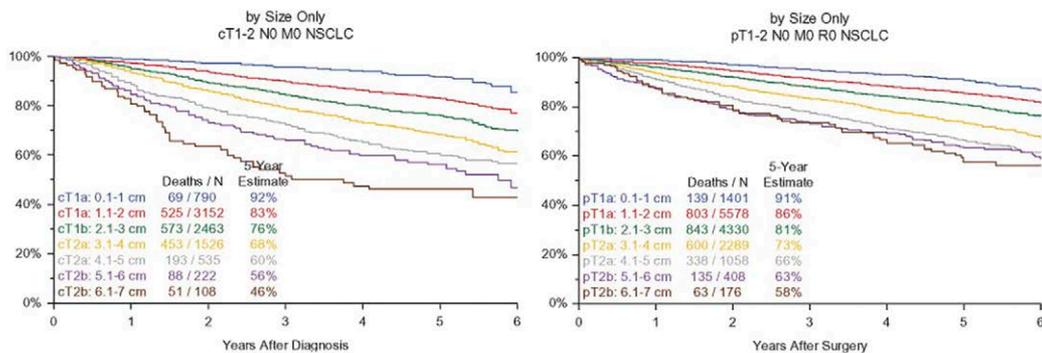
Adk = adenocarcinoma

Squam = squamous cell

Conclusioni

Per quanto riguarda la nostra esperienza in questo piccolo gruppo di pazienti, le linee guida ACCP mostrano una concordanza del 100% tra stadio clinico e patologico nel caso specificato IB. Da notare nei grafici della IASCL⁸⁰ riportati in basso, vediamo chiaramente la differenza prognostica tra stadio clinico e patologico (rispettivamente) nello stadio T1-2 N0 M0 in una ampia casistica basata sulla VII edizione TNM (Fig. 5). Una ulteriore indagine invasiva avrebbe esposto i pazienti a rischi di complicanze postoperatorie senza un'effettiva necessità diagnostica e senza incorre in una sottostadiazione, mantenendo quindi intatte le possibilità terapeutiche e le chances di sopravvivenza.

Figura 5 – Grafici IASCL. [Fonte: Elsevier]



Bibliografia

- 1 Detterbeck F.C., Boffa D.J., Tanoue L.T., Wilson L.D. (2010) Details and difficulties regarding the new lung cancer staging system. *Chest*. CXXXVII (5), 1172-1180.
- 2 Postmus P.E., Brambilla E., Chansky K. *et al.* (2007) International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee; Cancer Research and Biostatistics; Observers to the Committee; Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the M descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. II (8), 686-693.
- 3 Kim A.W., Johnson K.M., Detterbeck F.C. (2012) The lung cancer stage page: there when you need it – staginglungcancer.org. *Chest*. CXLI (3), 581-586.

- 4 Detterbeck F.C., Boffa D.J., Tanoue L.T. (2009) The new lung cancer staging system. *Chest*. CXXXVI (1), 260-271.
- 5 Rusch V., Asamura H., Watanabe H., Giroux D.J., Rami-Porta R., Goldstraw P. (2009) Members of IASLC Staging Committee. The IASLC Lung Cancer Staging Project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming 7th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. IV (5), 568-577.
- 6 Shepherd F.A., Crowley J., Van Houtte P. *et al.* (2007) International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and Participating Institutions. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. II (12), 1067-1077.
- 7 Travis W.D., Giroux D.J., Chansky K. *et al.* (2008) International Staging Committee and Participating Institutions. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonary carcinoid tumors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. III (11), 1213-1223.
- 8 Cerfolio R.J., Bryant A.S., Ohja B., Bartolucci A.A. (2005) The maximum standardized uptake values on positron emission tomography of a non-small cell lung cancer predict stage, recurrence, and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg*. CXXX (1), 151-159.
- 9 Pozo-Rodríguez F., Martín de Nicolás J.L., Sánchez-Nistal M.A. *et al.* (2005) Accuracy of helical computed tomography and [18 F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. XXIII (33), 8348-8356.
- 10 Serra M., Cirera L. (2006) Routine positron tomography (PET) and selective mediastinoscopy is as good as routine mediastinoscopy to rule out N2 disease in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol*. XXIV, 371S.
- 11 Verhagen A.F.T., Bootsma G.P., Tjan-Heijnen V.C.G. *et al.* (2004) FDG-PET in staging lung cancer: how does it change the algorithm?. *Lung Cancer*. XLIV (2), 175-181.
- 12 Cerfolio R.J., Bryant A.S., Ojha B., Eloubeidi M. (2005) Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. *Ann Thorac Surg*. LXXX (4), 1207-1213.
- 13 The American Thoracic Society and The European Respiratory Society (1997) Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. CLVI (1), 320-332.
- 14 Nolop K.B., Rhodes C.G., Brudin L.H. *et al.* (1987) Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer*. LX (11), 2682-2689.
- 15 Primack S.L., Lee K.S., Logan P.M., Miller R.R., Müller N.L. (1994) Bronchogenic carcinoma: utility of CT in the evaluation of patients with suspected lesions. *Radiology*. CXCIII (3), 795-800.
- 16 Wahl R.L., Hutchins G.D., Buchsbaum D.J., Liebert M., Grossman H.B., Fisher S. (1991) 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose uptake into human tumor xenografts. Feasibility studies for cancer imaging with positron-emission tomography. *Cancer*. LXVII (6), 1544-1550.
- 17 Weber G., Cantero A. (1955) Glucose-6-phosphatase activity in normal, pre-cancerous, and neoplastic tissues. *Cancer Res*. XV (2), 105-108.
- 18 Gupta N.C., Graeber G.M., Bishop H.A. (2000) Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (3 cm) lymph node lesions. *Chest*. CXVII (3), 773-778.
- 19 Kim B.T., Kim Y., Lee K.S. *et al.* (1998) Localized form of bronchioloalveolar carcinoma: FDG PET findings. *AJR Am J Roentgenol*. CLXX (4), 935-939.
- 20 Webb W.R., Gatsonis C., Zerhouni E.A. *et al.* (1991) CT and MR imaging in staging non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. CLXXVIII (3), 705-713.

- 21 Heelan R.T., Demas B.E., Caravelli J.F. *et al.* (1989) Superior sulcus tumors: CT and MR imaging. *Radiology*. CLXX (3 Pt 1), 637-641.
- 22 Shiotani S., Sugimura K., Sugihara M. *et al.* (2000) Diagnosis of chest wall invasion by lung cancer: useful criteria for exclusion of the possibility of chest wall invasion with MR imaging. *Radiat Med*. XVIII (5), 283-290.
- 23 Kiser A.C., Detterbeck F.C. (2001) General aspects of surgical treatment. In: Detterbeck F.C., Rivera M.P., Socinski M.A. *et al.* *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 133-147.
- 24 Leschber G., Sperling D., Klemm W., Merk J. (2008) Does videomediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? *Eur J Cardiothorac Surg*. XXXIII (2), 289-293.
- 25 Venissac N., Alifano M., Mouroux J. (2003) Video-assisted mediastinoscopy: experience from 240 consecutive cases. *Ann Thorac Surg*. LXXVI (1), 208-212.
- 26 Pagé A., Nakhlé G., Mercier C. *et al.* (1987) Surgical treatment of bronchogenic carcinoma: the importance of staging in evaluating late survival. *Can J Surg*. XXX (2), 96-99.
- 27 Deneffe G., Lacquet L.M., Gyselen A. (1983) Cervical mediastinoscopy and anterior mediastinotomy in patients with lung cancer and radiologically normal mediastinum. *Eur J Respir Dis*. LXIV (8), 613-619.
- 28 Barendregt W.B., Deleu H.W., Joosten H.J., Berg W., Janssen J.P. (1995) The value of parasternal mediastinoscopy in staging bronchial carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg*. IX (11), 655-658.
- 29 Nechala P., Graham A.J., McFadden S.D., Grondin S.C., Gelfand G. (2006) Retrospective analysis of the clinical performance of anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg*. LXXXII (6), 2004-2009.
- 30 Freixinet Gilart J., García P.G., de Castro F.R., Suárez P.R., Rodríguez N.S., de Ugarte A.V. (2000) Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. LXX (5), 1641-164.
- 31 Obiols C., Call S., Rami-Porta R. *et al.* (2012) Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. XLI (5), 1043-1046.
- 32 Ginsberg R.J., Rice T.W., Goldberg M., Waters P.F., Schmocker B.J. (1987) Extended cervical mediastinoscopy. A single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg*. XCIV (5), 673-678.
- 33 Eggeling S., Martin T., Böttger J., Beinert T., Gellert K. (2002) Invasive staging of non-small cell lung cancer – a prospective study. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXII (5), 679-684.
- 34 Massone P.P., Lequaglie C., Magnani B. *et al.* (2003) The real impact and usefulness of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis and therapy of clinical lymphadenopathies of the mediastinum. *Ann Surg Oncol*. Dec, X (10):1197-202.
- 35 Wain J.C. (1993) Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. LVI (3), 776-778.
- 36 Hürtgen M., Friedel G., Toomes H., Fritz P. (2002) Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXI, 348-351.
- 37 Kuzdzal J., Zielinski M., Papla B., Szlubowski A., Hauer L., Nabialek T. *et al.* (2005) Transcervical extended mediastinal lymphadenectomy – the new operative technique and early results in lung cancer staging. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXVII, 384-390.
- 38 Detterbeck F.C., Jones D.R. (2001) Surgical treatment of stage IIIa (N2) non-small cell lung cancer. In: Detterbeck F.C., Rivera M.P., Socinski M.A. *et al.* (eds.) *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 244-256.

- 39 Detterbeck F.C., Jantz M.A., Wallace M. *et al.* (2007) Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. CXXXII (suppl. 3), 202S-220S.
- 40 Wain J.C. (1993) Video-assisted thoracoscopy and the staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. LVI (3), 776-778.
- 41 Westcott J.L. (1981) Percutaneous needle aspiration of hilar and mediastinal masses. *Radiology*. CXLI (2), 323-329.
- 42 Bilaçero ğlu S., Çağiotariotaciota U., Günel O., Bayol U., Perim K. (1998) Comparison of rigid and flexible transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Respiration*. LXV (6), 441-449.
- 43 Vansteenkiste J., Lacquet L.M., Demedts M., Deneffe G., Verbeken E. (1994) Transcarinal needle aspiration biopsy in the staging of lung cancer. *Eur Respir J*. VII (2), 265-268.
- 44 Silvestri G.A. *et al.* (2013) Methods for staging Non-small cell lung cancer. *Chest*. CXLIII (5 Suppl.), e211S-50S.
- 45 Wallace M.B., Silvestri G.A., Sahai A.V. *et al.* (2001) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg*. LXXII (6), 1861-1867.
- 46 Fritscher-Ravens A., Soehendra N., Schirrow L. *et al.* (2000) Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest*. CXVII (2), 339-345.
- 47 Gress F.G., Savides T.J., Sandler A. *et al.* (1997) Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study. *Ann Intern Med*. CXXVII (8 Pt 1), 60-612.
- 48 Kramer H., Koëter G.H., Sleijfer D.T., van Putten J.W., Groen H.J. (2004) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with mediastinal abnormalities and previous extrathoracic malignancy. *Eur J Cancer*. XL (4), 559-562.
- 49 Silvestri G.A., Hoffman B.J., Bhutani M.S. *et al.* (1996) Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. LXI (5), 1441-1445.
- 50 Wiersema M.J., Vazquez-Sequeiros E., Wiersema L.M. (2001) Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with endoscopic US-guided fine-needle aspiration biopsy. *Radiology*. CCXIX (1), 252-257.
- 51 Annema J.T., van Meerbeeck J.P., Rintoul R.C. *et al.* (2010) Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. CCCIV (20), 2245-2252.
- 52 Wallace M.B., Pascual J.M., Raimondo M. *et al.* (2008) Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. CCXCIX (5), 540-546.
- 53 Toba H., Kondo K., Otsuka H. *et al.* (2010) Diagnosis of the presence of lymph node metastasis and decision of operative indication using fluorodeoxyglucose-positron emission tomography and computed tomography in patients with primary lung cancer. *J Med Invest*. LVII (3-4), 305-313.
- 54 Szlubowski A., Zieliński M., Soja J. *et al.* (2010) A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging – a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXXVII (5), 1175-1179.
- 55 Hwangbo B., Lee G.K., Lee H.S. *et al.* (2010) Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest*. CXXXVIII (4), 795-802.

- 56 Ohnishi R., Yasuda I., Kato T. *et al.* (2011) Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer. *Endoscopy*. XLIII (12), 1082-1089.
- 57 Vilmann P., Krasnik M., Larsen S.S., Jacobsen G.K., Clementsen P. (2005) Transesophageal endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy: a combined approach in the evaluation of mediastinal lesions. *Endoscopy*. XXXVII (9), 833-839.
- 58 Maziak D.E., Darling G.E., Inculat R.I. *et al.* (2009) Positron emission tomography in staging early lung cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*. CLI (4), 221-228, W-248.
- 59 Lee B.E., von Haag D., Lown T., Lau D., Calhoun R., Follette D. (2007) Advances in positron emission tomography technology have increased the need for surgical staging in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. CXXXIII (3), 746-752.
- 60 De Wever W., Ceyssens S., Mortelmans L. *et al.* (2007) Additional value of PET-CT in the staging of lung cancer: comparison with CT alone, PET alone and visual correlation of PET and CT. *Eur Radiol*. Jan., XVII (1): 23-32.
- 61 Subedi N., Scarsbrook A., Darby M., Korde K., Mc Shane P., Muers M.F. (2009) The clinical impact of integrated FDG PET-CT on management decisions in patients with lung cancer. *Lung Cancer*. LXIV (3), 301-307.
- 62 Carnochan F.M., Walker W.S. (2009) Positron emission tomography may underestimate the extent of thoracic disease in lung cancer patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXXV (5), 781-784.
- 63 Ratto G.B., Frola C., Cantoni S., Motta G. (1990) Improving clinical efficacy of computed tomographic scan in the preoperative assessment of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. XCIX (3), 416-425.
- 64 Yang W., Fu Z., Yu J. *et al.* (2008) Value of PET/CT versus enhanced CT for locoregional lymph nodes in non-small cell lung cancer [published correction appears in *Lung Cancer*. 2009, LXIII (2), 305]. *Lung Cancer*. LXI (1), 35-43.
- 65 Yi C.A., Lee K.S., Kim B.T. *et al.* (2007) Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small cell lung cancer. *AJR Am J Roentgenol*. CLXXXVIII (2), 318-325.
- 66 Billé A., Pelosi E., Skanjeti A. *et al.* (2009) Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXXVI (3), 440-445.
- 67 Yi C.A., Shin K.M., Lee K.S. *et al.* (2008) Non-small cell lung cancer staging: efficacy comparison of integrated PET/CT versus 3.0-T whole-body MR imaging. *Radiology*. CCXLVIII (2), 632-642.
- 68 Riquet M., Manac'h D., Saab M., Le Pimpec-Barthes F., Dujon A., Debesse B. (1995) Factors determining survival in resected N2 lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. IX, 300-304.
- 69 Patterson G.A., Piazza D., Pearson F.G. *et al.* (1987) Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes. *Ann Thorac Surg*. XLIII, 155-159.
- 70 Izbicki J.R., Thetter O., Habekost M. *et al.*, Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial. *Br J Surg*. LXXXI, 229-235.
- 71 Sugi K., Nawata K., Fujita N. *et al.* (1998) Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small cell lung cancer less than 2 cm in diameter. *World J Surg*. XXII, 290-295.
- 72 Andre F., Grunewald D., Pignon J. *et al.* (2000) Survival of patients with resected N2 non-small cell lung cancer: evidence for a subclassification and implications. *J Clin Oncol*. XVIII, 2981-2989.
- 73 Ichinose Y., Kato H., Koike T. *et al.* (2001) Completely resected stage IIIA non-small cell lung cancer: the significance of primary tumor location and N2 station. *J Thorac Cardiovasc Surg*. CXXII, 803-808.

- 74 Okada M., Sakamoto T., Yuki T. *et al.* (2005) Border between N1 and N2 stations in lung carcinoma: lessons from lymph node metastatic patterns of lower lobe tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* CXXIX, 825-830.
- 75 Keller S.M., Vangel M.G., Wagner H. *et al.* (2004) Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* CXXVIII, 130-137.
- 76 Inoue M., Sawabata N., Takeda S. *et al.* (2004) Results of surgical intervention for p-stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: acceptable prognosis predicted by complete resection in patients with single N2 disease with primary tumor in the upper lobe. *J Thorac Cardiovasc Surg.* CXXVII, 1100-1106.
- 77 Ohta Y., Shimizu Y., Minato H. *et al.* (2006) Results of initial operations in non-small cell lung cancer patients with single-level N2 disease. *Ann Thorac Surg.* LXXXI, 427-433.
- 78 Rusch V.W., Crowley J., Giroux D.J. *et al.* (2007) The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* II, 603-612.
- 79 De Leyn *et al.* (2014) Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* XLV, May (5), 787-798.
- 80 Rami-Porta R. *et al.* (2015) The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* X, Jul (7), 990-1003.

Lo pneumologo interventista in collaborazione con il radiologo nella diagnosi di neoplasia polmonare con metodica percutanea TC guidata

*Alessandro Fabbri, Letizia Vannucchi, Massimo Falchini**

I. Introduzione

Le neoplasie polmonari periferiche rappresentano un problema diagnostico frequente^{1,2,3}. L'approccio transtoracico ai noduli polmonari periferici ha registrato un significativo incremento⁴. La guida TC è la più utilizzata. L'agoaspirato polmonare percutaneo TC guidato è una procedura ben tollerata, ha una buona sensibilità e elevata specificità. Le complicanze più frequenti, per lo più clinicamente irrilevanti, sono il PNX e l'emorragia alveolare; per la risoluzione del PNX talvolta può essere necessario il drenaggio toracico^{5,6}. Possono essere utilizzati aghi da citologia o da istologia⁷. Dimensione del nodulo, lunghezza del tragitto intrapolmonare e trans-scissurale dell'ago condizionano sia la resa diagnostica che il rischio di complicanze^{8,9}. Utile anche la citoassistenza (ROSE: rapid on site evaluation) per ottimizzare i risultati¹⁰. È di stretta pertinenza del Radiologo l'impostazione tecnica dello strumento TC: in particolare vengono selezionati i parametri di acquisizione delle immagini con esecuzione di scansioni finalizzate alla individuazione della lesione oggetto della procedura; successivamente sono effettuate scansioni TC assiali con retro ricostruzioni multiplanari (MPR) finalizzate al raggiungimento della lesione stessa con verifica del corretto posizionamento dell'ago al suo interno; dopo la procedura viene effettuata una acquisizione elicoidale sull'intero ambito polmonare per documentare eventuali complicanze legate alla procedura stessa. Tuttavia la valutazione della opportunità di effettuare questa procedura nell'ambito di un percorso diagnostico e la gestione delle possibili complicanze è principalmente di pertinenza del clinico. Lo Pneumologo Interventista appare essere la figura professionale di riferimento a questo proposito in considerazione del bagaglio culturale specifico che gli consente di usufruire al meglio delle potenzialità diagnostiche di questa procedura in base al tipo di patologia sospettata considerando anche le caratteristiche cliniche del soggetto che ne è portatore in termini

^a Alessandro Fabbri, UO Pneumologia ASL 3 Ospedale San Jacopo di Pistoia. ^b Letizia Vannucchi, UO Radiodiagnostica ASL 3 Ospedale San Jacopo di Pistoia. ^c Massimo Falchini, SOD Radiologia Diagnostica e Interventistica dell'Apparato Digerente AOU Careggi, Firenze.

di età, condizioni cliniche generali, eventuali patologie respiratorie concomitanti e comorbidità; la specifica formazione gli permette anche di gestire nel modo migliore le possibili complicanze. Esistono pochi dati in letteratura^{7,11} sul ruolo svolto dal Pneumologo in questa attività che è normalmente praticata dal Radiologo Interventista. Nell'Ospedale di Pistoia da diversi anni viene effettuato l'agoaspirato polmonare percutaneo TC guidato in collaborazione tra lo Pneumologo Interventista e il Radiologo. Lo scopo di questo lavoro è stato quello di valutare il ruolo dello Pneumologo Interventista in collaborazione con il Radiologo nella diagnostica percutanea TC guidata della neoplasia polmonare facendo allo stesso tempo una revisione della letteratura ed esponendo l'analisi retrospettiva dei risultati di tale attività effettuata nell'Ospedale di Pistoia nel periodo 01/01/2013-30/06/2015.

2. Materiali e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente 127 soggetti che si sono sottoposti ad agoaspirato polmonare percutaneo TC guidato nell'Ospedale di Pistoia nel periodo 01/01/2013-30/06/2015. Le procedure sono state effettuate in regime di Day Hospital. Sono stati raccomandati il digiuno da almeno 6 ore, l'assunzione della terapia farmacologica abituale, in particolare antiipertensiva. È stata effettuata la sospensione di terapia anticoagulante, sostituita da eparina a basso peso molecolare¹², o di terapia antiaggregante piastrinica, quando ritenuto opportuno dal punto di vista clinico¹³; sono stati richiesti in precedenza esami ematochimici (emocromo completo, attività protrombinica con INR, PTT). I soggetti sono stati accolti dal personale infermieristico, è stato posizionato accesso venoso periferico con ago cannula, distribuito idoneo abbigliamento; è stato somministrato dal medico il consenso informato. Quindi i soggetti sono stati posizionati sul lettino in decubito supino, prono o laterale scelto sulla base della precedente TC in funzione della posizione della lesione target rispetto a scissure pleuriche, grossi bronchi, strutture vascolari, ossa e distanza dalla parete toracica. Le lesioni oggetto delle procedure sono state classificate in base alla sede in periferiche se presenti all'esterno dei 2/3 della superficie polmonare, oltre i bronchi segmentari, centrali se contenute entro i 2/3 della superficie polmonare o comunque visibili fino nei bronchi segmentari⁷. In base alla densità radiologica le lesioni sono state distinte in solide, con densità simile ai vasi in assenza di mezzo di contrasto per via endovenosa, sub-solide, cioè con densità solida associata ad aspetto ground-glass caratterizzato da attenuazione parziale del parenchima polmonare con documentazione all'interno di vasi, aria e setti interlobulari, e lesioni ground-glass pure⁹. È stata quindi effettuata una scansione TC elicoidale della regione di interesse per la individuazione della lesione con apparecchio Scanner TC GE Optima 64 slices con i seguenti parametri di acquisizione: spessore di strato 1,5 mm, FOV: Large Body, 100 mAs, 120 Kv. Una volta individuata la lesione, è stata effettuata una scansione elicoidale di volume ridotto mirato sul nodulo, mantenendo invariati i parametri di acquisizione tranne lo spessore di strato più sottile (0,625 mm). È stato posizionato un repere metallico sulla parete toracica in corrispondenza delle coordinate x-y nelle immagini ottenute. Preparato il campo sterile, è stata effettuata anestesia locoregionale con lidocaina 1% e successivamente è stato introdotto l'ago centimetrato tipo Chiba con punta Quincke da 25, 23, 22 G della lunghezza adeguata, o ago 21G; sono state quindi effettuate scansioni TC assiali con MPR per verificare il giusto orientamento dell'ago fino alla verifica della localizzazione intralesionale dell'ago stesso. Collegata all'ago, tramite raccordo in PVC, una siringa da 60 ml, è stato acquisito il materiale biologico mediante aspirazione ed apposita manipolazione. Tutte le procedure sono state eseguite con un singolo passaggio di ago all'interno della lesione. In tutti i casi

è stata effettuata valutazione estemporanea dell'idoneità del campione (ROSE) tramite striscio del materiale su vetrini convenzionali inviati immediatamente dopo il prelievo in Anatomia Patologica, colorati con metodica rapida¹⁰; è stato inviato il restante materiale e il lavaggio dell'ago in Cytolyt solution per successivo allestimento di preparato con metodica del cito-incluso (cell-block)^{14,15}; eventuale invio di campione anche per esame microbiologico. I campioni non diagnostici sono stati classificati come dubbi quando le caratteristiche delle cellule prelevate davano origine ad un dubbio interpretativo, sospetti quando le cellule non presentavano tutti gli elementi necessari per una diagnosi di certezza, inadeguati quando nel materiale prelevato non erano presenti elementi cellulari idonei per un giudizio diagnostico, insufficienti quando il materiale prelevato era in generale scarso¹⁴. Nella maggior parte dei casi sui campioni prelevati è stato possibile effettuare metodiche immunocitochimiche. In alcuni casi parte del materiale diagnostico prelevato è stato inviato in Centri di riferimento per la determinazione di esami biomolecolari (ricerca di mutazione di EGFR e traslocazione di ALK). Dopo l'esame è stato eseguito controllo di TC con acquisizione elicoidale con 7,5 mm di spessore di strato sull'intero ambito polmonare; retricostruzione delle immagini acquisite con spessore di strato più sottile (0,625 mm) e successive MPR in coronale e sagittale. Se il campione all'esame estemporaneo è risultato inadeguato o insufficiente in 1 caso è stata ripetuta la procedura nella stessa seduta. Successivamente è stata effettuata osservazione clinica con monitoraggio dei parametri vitali e valutazione finale clinica e infermieristica, refertazione dell'esame, compilazione della Cartella Clinica Infermieristica, consegna del referto scritto dell'esame, colloquio con il paziente, eventuale effettuazione di RX Torace e dimissione con invio a domicilio o nel reparto ospedaliero di appartenenza; programmazione di eventuale successivo RX Torace per controllo di PNX; eventuale ricovero in Divisione Chirurgica in caso di PNX che necessita di drenaggio; eventuale invio al Dipartimento Emergenza Urgenza (DEU) in caso di complicanze.

3. Risultati

Sono state effettuate 136 procedure in 127 soggetti, maschi 88, femmine 39, età media 70,69±DS10,17. Caratteristiche delle lesioni: centrali 12, periferiche 124, lobo superiore destro (LSdx) 30, lobo medio (LM) 6, lobo inferiore destro (LIdx) 38, lobo superiore sinistro (LSsx) 20, Lingula 2, lobo inferiore sinistro (LIsx) 28, pleura 4, parete toracica 7, mediastino 1; diametro medio 31,38 mm ± DS18,68. Radiologicamente le lesioni erano di tipo solido in 125 casi, sub-solido in 11. Enfisema polmonare documentato radiologicamente in 47 casi sottoposti alla procedura. Per effettuare la procedura i soggetti sono stati posizionati in decubito: supino in 33, prono in 72, laterale in 31 casi. Sono stati utilizzati aghi da citologia tipo Chiba: 25G in 52, 23G in 72, 22G in 3 casi; 21G in 9 casi. In tutti i casi è stata effettuata la valutazione estemporanea dell'idoneità del campione (ROSE) tramite striscio del materiale su vetrini convenzionali inviati immediatamente in Anatomia Patologica per lettura con colorazione rapida¹⁰; il restante materiale è stato successivamente analizzato con metodica del cito-incluso (cell block)^{14,15}. Sono stati diagnosticati 94 casi di neoplasia (69,1%) (Figg. 1, 2, 3, 4); in 79 casi (84%) l'agoaspirato polmonare percutaneo è risultato l'unica metodica diagnostica. I tipi di neoplasia diagnosticati sono stati: adenocarcinoma 45, carcinoma squamoso 15, carcinoma non microcitoma 6, carcinoma 1, carcinoma scarsamente differenziato 1, carcinoma anaplastico a grandi cellule 1, microcitoma 8, carcinoma neuroendocrino 1, carcinoma neuroendocrino a grandi cellule 1, altro istotipo 1, neoformazione pleurica 3, metastasi 11 (colon 4, retto 3, mammella 1, pro-

stata 1, endometrio 1, linfoma 1). Il campione è stato giudicato non diagnostico in 42 casi: dubbio in 5, sospetto in 5, inadeguato in 3; in 29 casi la cellularità è stata definita insufficiente per la valutazione diagnostica. Abbiamo analizzato i casi che non sono risultati diagnostici (citologico dubbio, sospetto, inadeguato, insufficiente): caratteristiche delle lesioni: centrali 4, periferiche 38, LSdx 8, LIdx 14, LSsx 5, lingula 1, LIsx 9, pleura 1, parete toracica 3, mediastino 1; diametro medio 25,88 mm; radiologicamente le lesioni erano di tipo solido in 36 casi, sub-solido in 6; abbiamo utilizzato decubito: supino in 7, prono in 27, laterale in 8 casi; aghi da citologia tipo Chiba: 25G in 18, 23G in 20; aghi 21G in 4 casi; la posizione dell'ago è risultata essere nel centro della lesione in 22 casi, alla periferia della lesione stessa in 20 casi. Dei 5 casi dubbi 1 è risultato essere suggestivo per istiocitosi X, 2 sono andati incontro ad intervento chirurgico di lobectomia con diagnosi in 1 caso di adenocarcinoma associato a neoplasia neuroendocrina, e in 1 caso di carcinoma squamoso, 1 caso di diagnosi clinico-strumentale di neoplasia polmonare e 1 caso di patologia flogistica diagnosticata con procedura chirurgica. Dei 5 casi sospetti, in un caso una successiva procedura è risultata positiva per carcinoma anaplastico a grandi cellule, in 2 casi è stata posta diagnosi clinica di neoplasia polmonare, 1 sospetto carcinoma su una massa mediastinica che è stata successivamente asportata con diagnosi di timoma, 1 caso di sospetta neoplasia epiteliale che è risultato essere mesotelioma pleurico epiteliomorfo dopo esame istologico su biopsie pleuriche in videotoracoscopia. Dei 3 casi inadeguati in un caso una successiva procedura ha consentito la diagnosi di metastasi di adenocarcinoma del retto; negli altri 2 casi c'è stata progressione clinica di linfoma follicolare e carcinoma della laringe precedentemente diagnosticati. Dei 29 casi risultati insufficienti per la valutazione diagnostica, in 3 casi la ripetizione dell'esame ha permesso la diagnosi rispettivamente di carcinoma non microcitoma, adenocarcinoma polmonare, metastasi da neoplasia del colon, in un caso con l'intervento chirurgico è stata posta diagnosi di tumore fibroso solitario della pleura, in 6 casi è stata

Figura 1 – K squamoso.

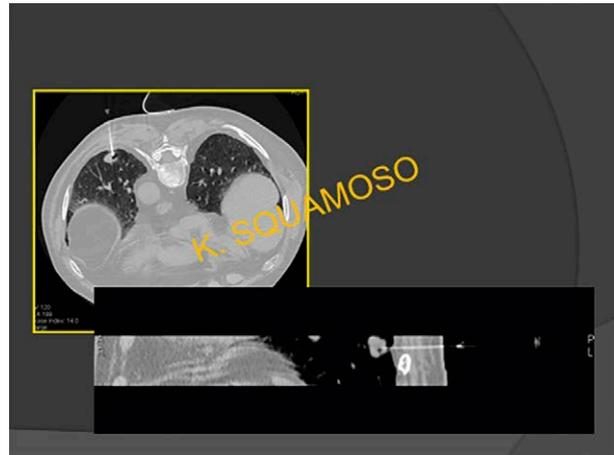


Figura 2 – Carcinoma squamoso.

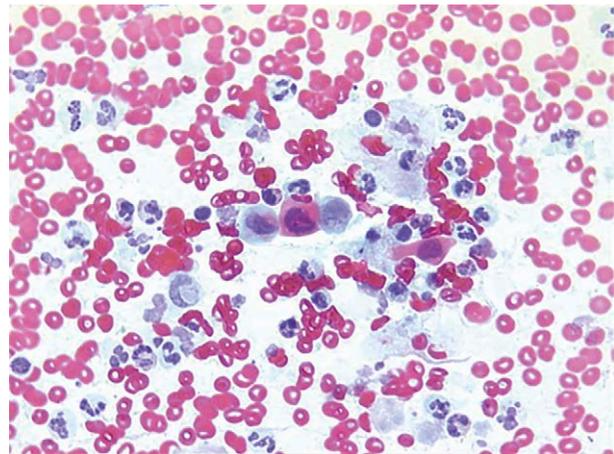


Figura 3 – Adenocarcinoma.

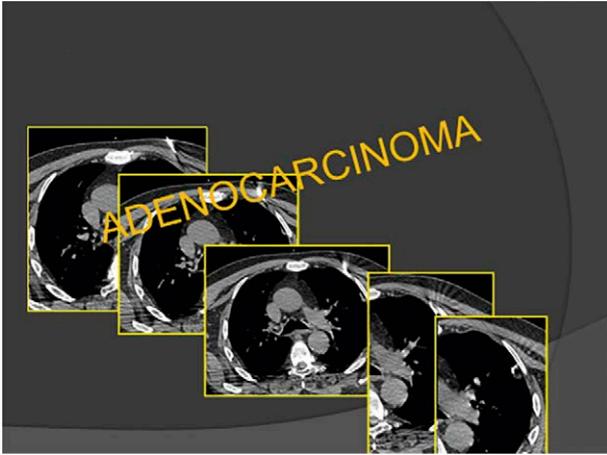
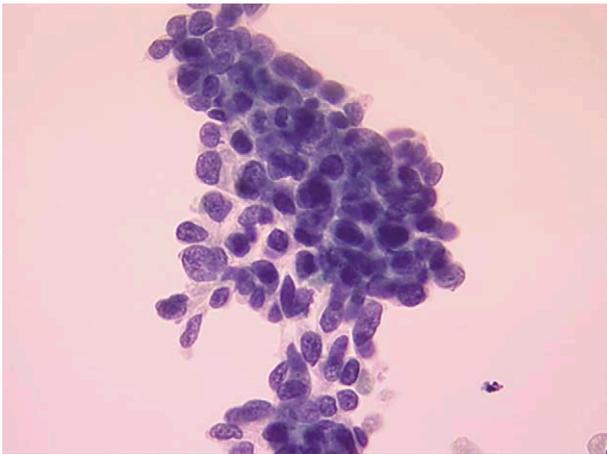


Figura 4 – Adenocarcinoma.



posta diagnosi neoplasia polmonare all'intervento chirurgico, 1 caso di mesotelioma pleurico diagnosticato con biopsia in mini-toracotomia, in un caso la chirurgia ha permesso la diagnosi di amartoccondroma; 9 casi sono risultati stabili al follow-up; in un caso è stata documentata la scomparsa della lesione; in 7 casi sono stati documentati segni di progressione della neoplasia in anamnesi (1 polmone, 1 colon, 1 retto, 1 melanoma, mammella in 2 casi, 1 prostata). La sensibilità della metodica per la diagnosi di neoplasia è risultata 81%, la specificità 100%. Sono stati inviati 18 campioni di 13 soggetti per determinazione di esami biomolecolari (ricerca di mutazione di EGFR e traslocazione di ALK): la ricerca della mutazione di EGFR è risultata negativa in 12 casi, in un caso il campione non era valutabile; in 3 casi ALK è risultato non traslocato, in 2 casi non valutabile. Complicanze: PNX in 59 casi (43,38%); il dato tiene conto anche delle minime raccolte aeree peri-lesionali asintomatiche visibili alla TC di controllo subito dopo la procedura; è stato necessario il posizionamento di drenaggio toracico soltanto in 2 casi (1,47%); dei 59 soggetti che hanno sviluppato PNX, 30 hanno eseguito prove funzionali respiratorie

con evidenza di deficit ventilatorio ostruttivo in 21 casi (valore medio del FEV1: 68,37% del valore predetto). In 11 casi sono stati evidenziati segni radiologici di emorragia alveolare (8,08%) risultata asintomatica in 10 casi; in 1 caso si è avuto emoftoe a rapida risoluzione spontanea. I dati relativi all'utilizzo di aghi di calibro differente, in particolare il 23G rispetto al 25G, indicano quanto segue: il campione è risultato diagnostico in 31/52 casi con ago 25G (59,6%) e in 46/72 casi (63,8%) con ago 23G; per quanto riguarda le complicanze il PNX si è verificato in 24/52 casi (46,15%) con ago 25G e 33/72 casi (45,83%) con ago 23G. I 2 casi di PNX che hanno richiesto il drenaggio toracico si sono verificati con ago 23G. Nei casi di PNX, enfisema polmonare è stato documentato in 9 casi con ago 25G e 16 casi con ago 23G. L'emorragia alveolare si è verificata in 4/11 casi (36,4%) con ago 25G e in 7/11 casi (63,6%) con ago 23G.

4. Discussione

Il sempre più frequente utilizzo della TC nell'algoritmo diagnostico delle pneumopatie ha portato alla evidenziazione di un numero crescente di piccole lesioni polmonari¹; la TC a basso dosaggio nello screening di soggetti a rischio di neoplasia polmonare primitiva ha evidenziato un grande numero di noduli polmonari periferici²; noduli polmonari vengono evidenziati accidentalmente in corso di procedure TC disposte per lo studio di altri distretti corporei; il tipo istologico di neoplasia polmonare più frequentemente diagnosticato è attualmente l'adenocarcinoma che spesso si manifesta sotto forma di nodulo polmonare periferico³. Per i motivi suddetti l'approccio transtoracico ai noduli polmonari periferici, in alternativa o associato alle procedure endoscopiche, ha registrato un significativo incremento⁴. La guida all'approccio trans toracico si avvale di fluoroscopia, TC fluoroscopia, ecografia, TC^{5,6}. La possibilità di utilizzo dell'ecografia è limitata dalla possibilità di ottenere una immagine attraverso una adeguata finestra acustica; generalmente con tale metodica è possibile accedere a lesioni della parete toracica o di pertinenza pleurica o polmonari periferiche sottopleuriche¹⁶. La fluoroscopia è attualmente poco utilizzata; la TC fluoroscopia tradizionale è poco utilizzata per l'esposizione a radiazioni ionizzanti; più spesso utilizzata in forma pulsata, ha il vantaggio di poter dirigere l'ago all'interno della lesione in tempo reale e risulta quindi particolarmente utile per la diagnosi di lesioni di piccolo diametro sovra diaframmatiche e sub pleuriche, particolarmente mobili con gli atti respiratori e quindi più difficili da raggiungere⁷. L'agobiopsia polmonare percutanea TC guidata è una procedura ben tollerata, caratterizzata da una sensibilità diagnostica globale del 68-96%, una specificità circa del 100%, una accuratezza diagnostica del 74-96% in lesioni di tutte le dimensioni; in lesioni più piccole l'accuratezza diagnostica è più bassa; se utilizzata successivamente alla fibrobroncoscopia (diagnostica nel 75,4% dei casi), permette di arrivare alla diagnosi nel 95,2% dei casi^{5,6}. Secondo alcuni Autori¹⁷ una moderata sedazione, più spesso con fentanyl e midazolam per via endovenosa, può essere vantaggiosa attraverso il controllo dell'ansia legata alla procedura con riduzione di possibili movimenti del corpo e mantenimento di atti respiratori regolari. Complicanze più frequenti sono il PNX (20-40% dei casi), per lo più di lieve entità, di scarsa rilevanza clinica e l'emorragia alveolare (4-27% dei casi) asintomatica¹⁷; emoftoe in circa il 4% dei casi¹⁷; in circa il 18-50% dei casi di PNX può essere necessario il posizionamento di drenaggio toracico^{5,6}. Complicanze più rare sono: reazioni vaso-vagali, la torsione del polmone, l'embolia gassosa, l'impianto di cellule tumorali lungo il tragitto dell'ago, il tamponamento cardiaco, l'aspirazione di cisti da echinococco⁵. Controindicazioni assolute alla effettuazione della procedura sono: alterazioni della coagulazione, piastrinopenia (< 70000), terapia anticoagulante in atto, pneumonectomia contro laterale, ipertensione polmonare grave, sospetto di aneurisma dell'arteria polmonare o di malformazioni artero-venose polmonari, sospetta cisti da echinococco. Controindicazioni relative sono insufficienza respiratoria, presenza di bolle nella sede di passaggio dell'ago, enfisema polmonare grave, cardiopatia ischemica e severe aritmie, insufficienza renale e/o epatica, tosse persistente, dispnea, difficoltà a collaborare da parte del soggetto⁷. Per quanto riguarda la selezione dei candidati alla procedura è importante la valutazione clinico-funzionale respiratoria preliminare; il deficit ventilatorio ostruttivo è associato ad una maggiore frequenza di PNX iatrogeno^{5,6}. La contemporanea presenza di un Radiologo e di un Pneumologo ha consentito di ottimizzare la resa diagnostica della metodica e di trattare in sicurezza eventuali complicanze⁷. Possono essere utilizzati aghi da citologia, in genere tipo Chiba, e da istologia. Gli aghi da istologia più utilizzati sono l'ago tipo Menghini mo-

dificato (biopsia per aspirazione) e il Tru cut (strumento composto da una parte scanalata e da un tagliente che vi scorre sopra)⁷. La resa diagnostica dei prelievi citologici nella definizione di patologie benigne è descritta essere non superiore al 68%; per tale motivo il prelievo istologico dovrebbe essere utilizzato nel sospetto di lesioni benigne ma anche neoplastiche maligne non epiteliali, nelle masse mediastiche e nelle lesioni della parete toracica⁷. La diagnostica con agoaspirato percutaneo dovrebbe essere iniziata con un prelievo citologico ed eventualmente completata con un prelievo istologico se il campione citologico analizzato con esame estemporaneo è giudicato inadeguato⁷. Tuttavia la decisione di effettuare il prelievo istologico oppure sia il prelievo citologico che l'istologico dipende da molti fattori ed è in gran parte dipendente dall'operatore. Secondo altri Autori¹⁷ il prelievo citologico conferma di avere una sensibilità relativamente alta, tra l'82 e il 99%, una specificità tra l'86 e il 100% e un'accuratezza tra il 64 e il 97% per la diagnosi di malignità; tuttavia una diagnosi definitiva di patologia benigna può essere fatta soltanto tra il 20 e il 50% dei casi. Il prelievo istologico aumenta la possibilità di una diagnosi definitiva di patologia benigna dal 52 al 91%; il prelievo istologico risulta inoltre particolarmente utile nella diagnosi di malattie linfoproliferative e nella tipizzazione di lesioni neoplastiche < 10 mm che possono risultare falsamente negative all'esame citologico; il prelievo istologico è tuttavia associato ad un lieve aumento di complicanze come PNx e emorragia alveolare¹⁷ anche se secondo altri Autori le complicanze della biopsia con ago tru-cut sono simili a quelle dell'agoaspirato per citologia¹⁸. La resa diagnostica e le complicanze della procedura percutanea TC guidata sono determinate da numerosi fattori: dimensione della lesione, lunghezza del tragitto intrapolmonare e trans-scissurale dell'ago sono fattori di rischio sia per PNx che per emorragia alveolare⁸; in noduli del diametro non superiore a 2 cm la distanza della lesione dalla pleura > 21 mm è considerata un fattore di rischio di PNx ed emorragia alveolare; l'angolo tra ago e pleura $\geq 51^\circ$ è considerato un fattore di rischio di PNx¹⁹; il diametro del nodulo > 1,5 cm è associato a una maggiore accuratezza diagnostica²⁰. Secondo De Filippo M e collaboratori l'accuratezza diagnostica con i prelievi citologici con ago 22G è positivamente correlata con le dimensioni del nodulo, è maggiore per i noduli polmonari solidi (95%) rispetto ai noduli misti (84,6%) e i noduli di tipo ground glass (66%), è maggiore per i noduli adesi al piano pleurico (95,6%) rispetto a quelli centrali (83,5%), è maggiore per i noduli della lingua e del lobo medio (90,9%) e dei lobi inferiori (85,3%) in confronto ai noduli dei lobi superiori (84,2%); nel 75% dei casi falsi negativi, inadeguati o insufficienti gli Autori hanno riscontrato che la punta dell'ago era localizzata all'esterno o in periferia del nodulo⁹. Secondo alcuni Autori il campione citologico può non essere adeguato per l'esecuzione di metodiche immunocitochimiche⁴; d'altra parte i prelievi citologici possono fornire materiale adeguato per la caratterizzazione biomolecolare³. L'utilizzo di aghi da citologia di calibro ridotto (25G) può ridurre la frequenza di PNx senza influenzare significativamente la resa diagnostica²¹; minore è il calibro dell'ago maggiore è la possibilità di ottenere un campione ricco di cellule tissutali e poche emazie⁹. Gli aghi per prelievi citologici sono risultati significativamente associati all'insorgenza di PNx indipendentemente dal calibro dell'ago utilizzato (20-22-25G)⁸. Sono ritenute cause di risultati falsi negativi con aghi da citologia noduli di maggiori dimensioni (27 mm in confronto a 17mm), la punta dell'ago non documentata dentro la lesione, l'insorgenza di PNx durante la procedura, l'esperienza dell'operatore²². Importante è il ruolo della citoassistenza (ROSE) per l'ottimizzazione della resa diagnostica della procedura e per la riduzione delle complicanze legate alla procedura stessa^{8,10}.

Nella nostra esperienza (cfr. Tab. 1) sono stati effettuati 136 agoaspirati polmonari percutanei TC guidati su 127 soggetti. Non abbiamo utilizzato sedazione a differenza di alcuni

Autori¹⁷, tuttavia la procedura è risultata ben tollerata nella totalità dei casi. Sono stati diagnosticati 94 casi di neoplasia (69,1%); in 79 casi (84%) l'agoaspirato polmonare percutaneo è risultato l'unica metodica diagnostica. Il campione è stato giudicato dubbio in 5 casi, sospetto in 5, inadeguato in 3; in 29 casi la cellularità è stata giudicata insufficiente per la valutazione diagnostica. In relazione alla diagnosi di neoplasia la sensibilità della metodica è risultata essere 81%, la specificità 100%. Analizzando i casi che non sono risultati diagnostici (citologico dubbio, sospetto, inadeguato, insufficiente) abbiamo visto che la ripetizione dell'esame ha permesso la diagnosi di neoplasia in 5 casi: in un caso inadeguato alla prima procedura, metastasi di adenocarcinoma del retto; in 1 caso risultato sospetto al primo esame, carcinoma anaplastico a grandi cellule; in 3 casi risultati insufficienti all'esame basale, rispettivamente 1 caso di carcinoma non microcitoma, 1 caso di adenocarcinoma polmonare, un caso di metastasi da neoplasia del colon. Se questi casi fossero stati ripetuti tutti nella stessa seduta la sensibilità complessiva del test sarebbe aumentata all'84,6%; solo in un caso l'esame è stato ripetuto nella stessa seduta. Questo può rappresentare una criticità; d'altra parte fattori che limitano la ripetizione della procedura nella stessa seduta sono: mancanza di tempo tecnico soprattutto se il posizionamento dell'ago è risultato difficoltoso; rifiuto del soggetto; il verificarsi di PNX; presunta idoneità del campione sulla base della documentata presenza dell'ago all'interno della lesione e sulla apparente cospicuità del materiale prelevato. Senza dubbio la ripetizione della procedura nella stessa seduta dovrebbe essere perseguita per il vantaggio in sensibilità diagnostica della metodica, per evitare al soggetto lo stress di un nuovo esame e per la riduzione dei costi legati ad una giornata di ricovero aggiuntiva. Il diametro medio (25,88 mm) delle lesioni in cui il prelievo è risultato non diagnostico era inferiore rispetto al diametro medio dei casi analizzati (31,38mm \pm DS18,68); in 6/42 casi l'aspetto radiologico della lesione era di tipo sub-solido; la posizione dell'ago è risultata essere nel centro della lesione in 22 casi, alla periferia della lesione stessa in 20 casi. Il diametro ridotto delle lesioni, il tipo di lesione di aspetto sub-solido e la posizione dell'ago non al centro della lesione sono fattori che possono giustificare, come precedentemente indicato, una resa diagnostica minore. Non ci sono state differenze significative tra i casi diagnostici e i non diagnostici sia per la localizzazione più frequente delle lesioni, in tutti i casi il LIdx, che per il decubito scelto per la procedura che è risultato essere più frequentemente il decubito prono. Altri Autori⁹ hanno evidenziato, come citato precedentemente, una ridotta resa diagnostica per le lesioni dei lobi superiori; altri Autori¹⁷ sostengono che il decubito prono sia comunque preferibile per la migliore capacità del soggetto a tollerare la posizione, per la impossibilità di vedere l'ago con verosimile riduzione dell'ansia, per i ridotti movimenti delle coste e la maggiore ampiezza degli spazi intercostali nella parte dorsale della gabbia toracica rispetto alla parte anteriore. Abbiamo avuto la sensazione che l'utilizzo di aghi di calibro maggiore (23G) migliorasse la resa diagnostica rispetto ai risultati ottenuti con ago 25G. Per questo motivo abbiamo analizzato i risultati delle procedure ottenute con gli aghi sopra indicati: il campione è risultato diagnostico in 31/52 casi con ago 25G (59,6%) e in 46/72 casi (63,8%) con ago 23G; per quanto riguarda le complicanze il PNX si è verificato in 24/52 casi (46,15%) con ago 25G e 33/72 casi (45,83%) con ago 23G. I 2 casi di PNX che hanno richiesto il drenaggio toracico si sono verificati con ago 23G. Nei casi di PNX, enfisema polmonare è stato documentato in 9 casi con ago 25G e 16 casi con ago 23G. L'emorragia alveolare si è verificata in 4/11 casi (36,4%) con ago 25G e in 7/11 casi (63,6%) con ago 23G. La nostra esperienza quindi conferma che utilizzando l'ago 23G la resa diagnostica è lievemente maggiore rispetto ai risultati ottenuti con ago 25G, oltre tutto con una lieve riduzione della percentuale di casi di PNX nonostante il numero maggiore di casi di enfisema presente tra i soggetti sottoposti ad agoaspirato con ago 23G; questo in accordo con i dati della lette-

ratura che indicano come non significativa la differenza in PNx utilizzando aghi per citologia di calibro variabile (20-22-25G)⁸. Tuttavia con l'utilizzo dell'ago 23G si sono verificati i due casi di PNx che hanno richiesto il posizionamento del drenaggio toracico, entrambi in soggetti con enfisema polmonare radiologicamente evidente, e si è dimostrato una maggiore percentuale di casi di emorragia alveolare, come detto precedentemente, per lo più asintomatici. Dei 59 soggetti che hanno sviluppato come complicanza il PNx, 30 hanno effettuato una valutazione funzionale respiratoria con dimostrazione nella maggior parte dei casi di un deficit ventilatorio ostruttivo che è ritenuto in letteratura^{5,6} un fattore di rischio per lo sviluppo di tale complicanza. Nella nostra casistica riteniamo debba essere sottolineato, a fronte della elevata specificità e del buon valore di sensibilità, in linea con i dati della letteratura^{5,6,17}, per altro migliorabile come discusso precedentemente, il numero ridotto di complicanze rilevanti dal punto di vista clinico; infatti se la nostra percentuale di PNx era 43,38%, lievemente al di sopra dei dati della letteratura^{5,6}, è opportuno ribadire che tutte le procedure sono state effettuate attraverso il posizionamento dell'ago all'interno della lesione con un singolo passaggio, anche questo un fattore che può influire negativamente sulla sensibilità della metodica, e che sono stati registrati come casi di PNx anche minime raccolte peri-lesionali asintomatiche evidenziate alla TC di controllo dopo la procedura; inoltre la necessità di posizionamento di drenaggio toracico si è verificata solo in 2 casi (1,47%), ben al di sotto dei dati della letteratura^{5,6}; bassa anche la percentuale di emorragie alveolari, in linea con i dati della letteratura, tutte asintomatiche tranne che un caso di emoftoe a rapida risoluzione spontanea. Nell'unico lavoro trovato in letteratura dove la procedura è effettuata dallo Pneumologo¹¹ nel quale per altro non è indicato il calibro dell'ago da citologia utilizzato, sono descritte percentuali simili di complicanze procedurali, ma con una maggiore sensibilità globale del test ed uguale specificità. Sono stati inviati 18 campioni di 13 soggetti per determinazione di esami biomolecolari (ricerca di mutazione di EGFR e traslocazione di ALK): la ricerca della mutazione di EGFR è risultata negativa in 12 casi, in un caso il campione non era valutabile; in 3 casi ALK è risultato non traslocato, in 2 casi non valutabile. Sono numericamente pochi i casi in cui sono stati richiesti esami biomolecolari. Questo può essere spiegato in parte dai seguenti motivi: altri professionisti che hanno posto l'indicazione alla procedura li possono aver richiesti autonomamente; in alcuni casi è stato scelto materiale derivante da altre procedure diagnostiche; alcuni soggetti sono stati inviati ad intervento chirurgico e quindi gli esami biomolecolari potevano essere eseguiti sul pezzo operatorio; nel primo anno dello studio (2013) gli esami sono stati richiesti solo in caso di diagnosi di adenocarcinoma, mentre, a partire dal 2014, in tutti i tipi di neoplasia non microcitoma escludendo soltanto i carcinomi squamosi; in 5 casi la scarsa cellularità del campione ha rappresentato il fattore limitante. Nella nostra casistica appare evidente l'assenza di casi mutati per EGFR rispetto ai dati attesi dalla letteratura³.

Tabella 1 – Sintesi delle caratteristiche dei soggetti studiati, risultati diagnostici, valori di sensibilità e specificità, numero e tipo di complicanze.

n. procedure	136
n. soggetti	127, maschi 88, femmine 39, età media 70,69 ± DS10,17
diagnosi di neoplasia	in 94 casi (69,1%)
sensibilità	81%, specificità 100%
Complicanze	PNx in 59 casi (43,38%), drenaggio toracico in 2 casi (1,47%); emorragia alveolare in 11 casi (8,08%) asintomatica in 10 casi; 1 caso di emoftoe a rapida risoluzione spontanea.

5. Conclusioni

I dati della letteratura sull'agoaspirato polmonare percutaneo TC guidato nella diagnosi di neoplasia polmonare provengono nella quasi totalità da esperienze del Radiologo Interventista. Abbiamo trovato un solo lavoro in cui è lo Pneumologo ad effettuare la procedura¹¹. I risultati della nostra esperienza retrospettiva, originata dalla collaborazione tra lo Pneumologo Interventista e il Radiologo, sono in linea con i dati della letteratura e, a fronte di buoni valori di sensibilità e della elevata specificità si caratterizzano per le scarse complicanze di rilievo clinico. L'uso di aghi di calibro 23 G ha lievemente migliorato la resa diagnostica rispetto all'utilizzo di aghi 25G. La ripetizione della procedura nella stessa seduta in caso di risultato non diagnostico all'esame estemporaneo potrebbe migliorare ulteriormente la sensibilità dell'esame con risparmio di risorse. Riteniamo che la collaborazione tra Pneumologo Interventista e Radiologo costituisca un buon esempio di integrazione delle competenze professionali indispensabile per la corretta gestione dei soggetti inseriti nel percorso diagnostico terapeutico della neoplasia polmonare.

Bibliografia

- 1 Priola A.M., Priola S.M., Cataldi A., Errico L., Di Franco M., Campisi P. *et al.* (2007) Accuracy of CT-guided transthoracic needle biopsy of lung lesions: factors affecting diagnostic yield. *Radiol Med.* Dec; CXII (8), 1142-1159.
- 2 Duke S.L., Eisen T. (2011) Finding needles in a haystack: annual low-dose computed tomography screening reduces lung cancer mortality in a high-risk group. *Expert Rev Anticancer Ther.* Dec; XI (12), 1833-1836.
- 3 Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A.G., Geisinger K.R., Yatabe Y. *et al.* (2011) International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* Feb; VI (2), 244-285.
- 4 Khan K.A., Zaidi S., Swan N., Browne R., Torreggiani W., Lane S. *et al.* (2012) The use of computerised tomography guided percutaneous fine needle aspiration in the evaluation of solitary pulmonary nodules. *Ir Med J.* Feb; CV (2), 50-52.
- 5 Gruppo di Studio Endoscopia Toracica AIPO III Consensus Conference *Protocolli Operativi in Pneumologia Interventistica.* Bologna 2-3 marzo 2006.
- 6 Bolliger C.T., Mathur P.N., Beamis J.F., Becker H.D., Cavaliere S., Colt H. *et al.* (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society.* *Eur Respir J.* XIX, 356-373.
- 7 Casalini A.G. (2007) *Pneumologia Interventistica.* Milano: Springer Verlag Italia.
- 8 Rizzo S., Preda L., Raimondi S., Meroni S., Belmonte M., Monfardini L. *et al.* (2011) Risk factors for complications of CT-guided lung biopsies. *Radiol med.* CXVI, 548-563.
- 9 De Filippo M., Saba L., Concari G., Nizzoli R., Ferrari L., Tiseo M. *et al.* (2013) Predictive factors of diagnostic accuracy of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration for solid noncalcified, subsolid and mixed pulmonary nodules. *Radiol med.* CXVIII, 1071-1081.
- 10 Fassina A., Corradin M., Zardo D., Cappellesso R., Corbetti F., Fassan M. (2011) Role and accuracy of rapid on-site evaluation of CT-guided fine needle aspiration cytology of lung nodules. *Cytopathology.* Oct; II (5), 306-312.
- 11 Sivori M., Canessa P.A., Manta C., Rosenberg I., Giannoni U. (2015) Efficacia diagnostica dell'agoaspirato trans toracico (TTNA) TC-guidato nei noduli polmonari. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio.* XXX, 38-42.

- 12 Baron T.H., Patrick S.K., McBane R.D. (2013) Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *N Engl J Med.* CCCLXVIII, 2113-2124.
- 13 Rossini R., Bramucci E., Castiglioni B., De Servi S., Lettieri C., Lettino M. *et al.* (2012) Stent coronarico e chirurgia: la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante nel paziente portatore di stent coronarico candidato a intervento chirurgico. *G Ital Cardiol.* XIII (7-8), 528-551.
- 14 Koss L.G. (2006) Koss'diagnostic cytology and its histopathologic bases. 5th ed. Lippincott Williams&Wilkins.
- 15 Thapar M., Mishra R.K., Sharma A., Goyal V., Goyal V. (2009) Critical analysis of cell block versus smear examination in effusions. *J Cytol.* Apr; XXVI (2), 60-64.
- 16 Bolliger C.T., Herth F.J.F., Mayo P.H., Miyazawa T., Beamis J.F. (2009) Clinical Chest Ultrasound: From the ICU to the Bronchoscopy Suite. *Prog Respir Res.* Basel, Karger; XXXVII, 11-20.
- 17 Winokur R.S., Bradley B.P., Sullivan B.W., Madoff D.C. (2013) Percutaneous Lung Biopsy: Technique, Efficacy, and Complications. *Semin Intervent Radiol.* XXX, 121-127.
- 18 Besir F.H., Altin R., Kart L., Akkoyunlu M., Ozdemir H., Ornek T. *et al.* (2011) The results of computed tomography guided tru-cut tranthoracic biopsy: complications and related risk factors. *Wien Klin Wochenschr.* Feb; CXXIII (3-4), 79-82.
- 19 Li Y, Du Y, Yang H.F., Yu J.H., Xu X.X. (2013) CT-guided percutaneous core needle biopsy for small (≤ 20 mm) pulmonary lesions. *Clin Radiol.* Jan; LXVIII (1), e43-48.
- 20 Kothary N., Lock L., Sze D.Y., Hofmann L.V. (2009) *Clin Lung Cancer.* Sep; X (5), 360-363.
- 21 Mazza E., Maddau C., Ricciardi A., Falchini M., Matucci M., Ciarpallini T. (2005) On-site evaluation of percutaneous CT-guided fine needle aspiration of pulmonary lesions. A study of 321 cases. *Radiol Med.* Sep; CX (3), 141-148.
- 22 Gelbman B.D., Cham M.D., Kim W., Libby D.M., Smith J.P., Port J.L. (2012) Radiographic and clinical characterization of false negative results from CT-guided needle biopsies of lung nodules. *J Thorac Oncol.* May; VII (5), 815-820.

Indicazioni alla broncoscopia nel trapianto polmonare

*Rosa Fasano, Luca Voltolini, Lorenzo Corbetta**

I. Indicazioni al trapianto polmonare

L'indicazione assoluta al TP si identifica con l'insufficienza respiratoria irreversibile in fase terminale conseguente a patologie polmonari parenchimali e vascolari giunte all'ultimo stadio⁴.

Queste patologie possono essere divise in quattro gruppi.

I.1 Interstiziopatie polmonari

Sono un gruppo eterogeneo di patologie che interessano il lobulo polmonare secondario caratterizzate da quadri clinici differenti tra loro per esordio, evoluzione e prognosi. Una menzione a parte spetta sicuramente alla Fibrosi Polmonare Idiopatica (FPI) che nella variante UIP (Usual Interstitial Pneumonia) è la forma più grave di polmonite interstiziale idiopatica ed è frequente indicazione al TP⁵.

I criteri di inserimento in lista sono:

- declino FVC >10% durante 6 mesi di follow-up;
- declino in DLCO >15% durante 6 mesi di follow-up;
- desaturazione > 88% o distanza percorsa > 250 mt al six-minute-walking test o declino >50 mt in un periodo di 6 mesi;
- ipertensione polmonare rilevata con cateterismo o ecocardiografia;
- ospedalizzazioni per riacutizzazioni infettive, declino respiratorio, pneumotorace.

I.2 Fibrosi Cistica

La Fibrosi Cistica (FC) è la terza indicazione al TP. I pazienti affetti FC presentano, nelle forme più gravi, una pneumopatia cronica bronchiectasica che determina insufficienza respiratoria in una fase di età più precoce rispetto ad altre patologie polmonari.

* Rosa Fasano è dirigente Medico Pneumologo Centro Regionale di Riferimento Fibrosi Cistica della Calabria. Luca Voltolini è direttore SOD Chirurgia Toracico-Polmonare AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta è direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

Vengono considerati potenziali candidati da inviare al Centro Trapianti i pazienti che presentano:

- insufficienza respiratoria cronica di tipo ipossiémico ($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$) o associata ad ipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$);
- ventiloterapia non invasiva a lungo termine;
- ipertensione polmonare;
- frequenti ospedalizzazioni;
- declino rapido della funzione polmonare;
- World Health Organization Functional di classe IV.

1.3 Enfisema polmonare/BPCO

Viene considerata la prima indicazione al TP. I criteri di inserimento in lista per il TP sono i seguenti:

- pazienti con BODE Index maggiore di 7;
- $\text{FEV}_1 < 15\%-20\%$ del predetto;
- tre o più riacutizzazioni durante l'anno precedente;
- una riacutizzazione con insufficienza respiratoria ipercapnica;
- ipertensione polmonare moderata o severa.

1.4 Ipertensione arteriosa polmonare idiopatica

L'ipertensione polmonare idiopatica (IPAH) è la principale indicazione al TP fra le patologie vascolari, tuttavia rappresenta solo il 2% delle procedure eseguite in considerazione dei progressi fatti nell'ambito della terapia medica.

I criteri di inserimento in lista sono:

- NYHA funzionale classe III o IV nonostante terapia combinata che include prostanoidi per almeno tre mesi;
- indice cardiaco $> 2\text{ l/min/m}^2$;
- pressione atriale destra media $> 15\text{ mmHg}$;
- six-minute walking test $> 350\text{ mt}$;
- sviluppo di emottisi, versamento pericardico, o segni progressivi di scompenso destro (insufficienza renale, aumento bilirubina, ascite ricorrente).

2. Controindicazioni assolute

Secondo i dati dell'ISHLT 2015 non possono essere candidati al TP i pazienti che presentano:

- neoplasie maligne negli ultimi due anni;
- instabilità acuta che include sepsi, infarto miocardico, insufficienza epatica;
- malattia aterosclerotica con sospetta o confermata ischemia d'organo e/o malattia coronarica non trattabile con rivascularizzazione;
- infezioni croniche con alta virulenza o sostenute da germi resistenti non controllabili nel pre-trapianto;
- evidenza di micobatterio tubercolare in fase attiva;
- non aderenza alla terapia medica o storia di lunghi periodi di scarsa compliance alla terapia;
- diatesi emorragica non trattabile;

- abuso di sostanze o dipendenza;
- grave patologia psichiatrica o disturbi psicologici non trattabili;
- gravi deformità della gabbia toracica;
- severa limitazione funzionale con basse possibilità di recupero;
- assenza di supporto familiare e sociale adeguato;
- disfunzione severa a carico di altri organi vitali (salvo nel caso di trapianti combinati).

3. Complicanze principali del TP

3.1 Primary Lung Dysfunction (PGD)

La PGD, definita anche come edema polmonare da riperfusione, è una condizione di danno polmonare acuto che insorge precocemente, entro 72 ore dal trapianto, che determina insufficienza primaria d'organo. Nel 10-20% dei casi ha un decorso simile all'ARDS comportando una prolungata permanenza in terapia intensiva con conseguente aumento di morbilità e mortalità. Una classificazione recente, proposta da un gruppo di lavoro dell'ISHLT, identifica 4 gradi di PGD in base al coinvolgimento radiologico ed al rapporto PaO₂/FIO₂⁶.

3.2 Infezioni

Nel post-trapianto le infezioni rappresentano la causa principale di mortalità e morbilità. Nelle prime settimane post-trapianto si osservano prevalentemente polmoniti batteriche sostenute da gram negativi (*Pseudomonas Aeuriginosa* è l'agente patogeno più frequente), ma anche gram positivi (*Stafilococco Aereus*) ed anaerobi. Dal 2° al 6° mese, in corso di terapia immunosoppressiva ad alte dosi, le infezioni sono sostenute da virus (*Herpes simplex*, *VZV*, *CMV*, *Adenovirus*) e funghi (*Candida*, *Aspergillo*). Dopo il 6° mese prevalgono le infezioni batteriche acquisite in comunità. Nonostante i progressi delle tecniche diagnostiche e delle strategie terapeutiche, il risultato del trapianto polmonare è ancora fortemente condizionato da due agenti infettivi: *Citomegalovirus* e *Aspergillo*⁷.

3.3 Rigetto acuto

Il rigetto acuto (RA) è una delle complicanze più temute nel post-trapianto polmonare. La classificazione dell'ISHLT⁸ distingue 5 gradi di RA in base alla prevalenza ed alla severità dell'infiltrato perivascolare di cellule mononucleate:

- grado A0: assenza di RA;
- grado A1: RA minimo;
- grado A2: RA lieve;
- grado A3: RA moderato;
- grado A4: RA severo.

Nel 1995 è stata effettuata una revisione della classificazione originale⁹ in cui veniva raccomandato di associare ai 5 gradi di RA il coinvolgimento delle vie respiratorie (*Bronchiolite Linfocitica*). In base alla presenza e all'entità dell'infiltrato infiammatorio a livello delle vie aeree si distinguono 4 gradi di *Bronchiolite Linfocitica* (BL):

- B0: assenza di infiltrato infiammatorio;

- B1: infiltrato infiammatorio lieve;
- B2: infiltrato infiammatorio medio;
- B3: infiltrato infiammatorio moderato;
- B4: infiltrato moderato severo.

La componente C identifica la presenza o assenza di bronchiolite obliterante, espressione di rigetto cronico.

La componente D indica la presenza di un rigetto vascolare o di accelerata sclerosi vascolare.

Nel 2007, sulla base dell'esperienza trapiantologica di alcuni Centri, è stata effettuata un'ulteriore revisione per standardizzare la nomenclatura del RA polmonare¹⁰.

3.4 Sindrome della Bronchiolite Obliterante

La Sindrome della Bronchiolite Obliterante (BOS) rappresenta la principale causa di mortalità tardiva nel post-trapianto. È espressione della disfunzione cronica dell'organo, definita come Rigetto Cronico. Colpisce i pazienti nel post-trapianto indipendentemente dal tipo di intervento e dalla patologia di base. La lesione anatomo-patologica è una bronchiolite obliterante, espressione di danno immunologico e deposizione fibroblastica, con conseguente ostruzione finale dei bronchioli. La resa diagnostica della Biopsia Trans-bronchiale è bassa pertanto viene accettata una diagnosi di tipo funzionale caratterizzata da una riduzione lenta, progressiva ed irreversibile del FEV1¹¹.

4. Broncoscopia di sorveglianza

La Broncoscopia flessibile con biopsia polmonare trans-bronchiale (TBB) e lavaggio bronco alveolare (BAL) rappresenta il Gold Standard per la diagnosi differenziale tra RA ed infezioni opportunistiche nel post-trapianto polmonare. La TBB viene eseguita in caso di comparsa di una sintomatologia suggestiva e con cadenza regolare, nei primi 6-12 mesi, anche in pazienti asintomatici o pauci-sintomatici per l'elevato rischio di infezioni e di RA in questa fase del post-trapianto (Broncoscopia di sorveglianza). L'utilizzo della TBB è consolidato nei primi 6-12 mesi del post-trapianto, risulta ancora dibattuto in letteratura l'utilizzo, nei 12 mesi successivi al TP, della Broncoscopia di sorveglianza (BS) rispetto alla broncoscopia eseguita in presenza di sintomi suggestivi¹².

La rilevazione delle forme silenti e asintomatiche di RA rimane un importante beneficio della BS, in considerazione del fatto che il RA rappresenta il maggior fattore di rischio per lo sviluppo di BOS¹³. Diagnosticare in fase precoce e asintomatica il RA ha come obiettivo quello di prevenire l'insorgenza del rigetto cronico e della BOS, che rappresenta la maggior causa di mortalità nel post-trapianto¹⁴.

Hopkins in uno studio prospettico ha analizzato il significato del rigetto A1 nel post-trapianto: 255 TBB eseguite mediante procedure di sorveglianza hanno evidenziato RA di grado A1 di cui 64 progrediti verso un grado di RA più alto (A3) e 40 hanno sviluppato BL nei mesi successivi. Concludeva che per il rigetto A1 risulta inadeguato il trattamento convenzionale di osservazione anche nei pazienti asintomatici¹⁵.

Il rigetto vascolare acuto è sempre stato considerato un fattore fortemente associato allo sviluppo della BOS, Glanville ed altri hanno dimostrato che la bronchiolite BL è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di BOS e quindi ha un impatto sulla sopravvivenza nel post-trapianto¹⁶.

Analogamente Mc Williams, in uno studio prospettico di un anno, ha presentato i risultati di 353 TBB praticate su 124 pazienti sottoposti a TP: l'incidenza di rigetti acuti è stata del 33,7% da 0 a 3 mesi e del 36% da 3 a 12 mesi. In conclusione veniva confermata l'utilità della BS nella diagnosi di RA ed infezioni silenti con impatto sulla terapia medica ed con un tasso di complicanze basso¹⁷.

Per contro Valentine e altri hanno confrontato i risultati ottenute dalle TBB eseguite su indicazione clinica (84 TBB) e quelle eseguite come sorveglianza (156 TBB), concludendo che nessuno dei RA diagnosticati con BS aveva necessitato di trattamento e che la BS può rappresentare un rischio per i pazienti stabili sottoposti a TP¹⁸.

Hopkins e altri, in uno studio prospettico del 2002, hanno analizzato i dati di 1235 TBB eseguite nel post trapianto di cui 836 eseguite come sorveglianza e 399 su indicazione clinica con una percentuale di prelievi non idonei del 17,6% e un tasso di complicanze del 6,35%. Soltanto 28% delle BS nei primi 3 mesi sono risultate diagnostiche per RA ed Infezioni in fase silente. In conclusione veniva affermato che 10-12 prelievi sono sufficienti a garantire una buona resa diagnostica e veniva sottolineato il ruolo controverso della BS¹⁹.

Nonostante l'assenza di studi prospettici randomizzati che valutino l'impatto della BS sulla sopravvivenza, sono sempre di più i centri che praticano nella routine le BS nel post-trapianto polmonare.

La BS è uno strumento utile per la diagnosi di RA e per identificare la presenza ed il grado della BL, che può essere utilizzata come fattore predittivo a lungo termine con lo scopo di valutare i benefici dei differenti tipi di terapia immunosoppressiva²⁰.

Va sempre considerato un minimo rischio di complicanze severe ed ogni caso va valutato considerando un equilibrio tra potenziali rischi e benefici.

Considerando il ruolo controverso della BS si rende necessario effettuare studi multicentrici prospettici per quantificare il reale rapporto rischio/beneficio dell'utilizzo nella routine di tale esame.

Bibliografia

- 1 Trulock E.P., Edwards L.B., Taylor D.O., Boucek M.M., Keck B.M., Hertz M.I. (2005) Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-second official adult lung and heart-lung transplant report 2005. *J Heart Lung Transplant.* XXIV, 956-967.
- 2 Arcasoy S.M., Kotloff R. (1999) *Lung transplantation The New England. J. of Med.* CCCXL (14), 1081-1091.
- 3 David Weill *et al.* (2015) A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014-an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung transplantation.* Jen; XXXIV (1), 1-15.
- 4 Nathan S.D. (2005) Lung transplantation: disease-specific considerations for referral. *Chest. Mar,* CXXVII (3):1006-1016.
- 5 Wells Au *et al.* (2003) Idiopathic pulmonary fibrosis: a composite physiologic index derived from disease extent observed by computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* CLXVII (7), 962-969.
- 6 (No Authors listed) (2005) Report of ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction 1-2-3-4-5-6. *J Heart Lung Transplant.* XXIV, 1451-1500.
- 7 Sole A., Morant P., Salavert M. *et al.* (2005) Aspergillus infections in lung transplant recipients: risk factors and outcome. *Clin Microbiol Infect.* XI, 359-365.

- 8 Yousem S.A., Berry G.J., Brunt E.M. *et al.* (1990) A working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart and lung rejection Lung Rejection Study Group. The International Society for Heart Transplantation. *J Heart Transplant.* IX, 593-601.
- 9 Yousem S.A., Berry G.J., Cagle P.T. *et al.* (1996) Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant.* XV (1 Pt1), 1-15.
- 10 Stewart S., Fishbein M.C., Snell G.I. *et al.* (2007) Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant.* XXVI, 1229-1242.
- 11 Estenne M., Maurere J.R., Boehler *et al.* (2002) Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung transplant.* XXI (3), 297-310.
- 12 Sandrini A., Glanville A.R. (2009) The controversial role of surveillance bronchoscopy after lung transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* Oct; XIV (5), 494-498. Review.
- 13 Glanville A.R. (2010) Bronchoscopic monitoring after lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* Apr; XXXI (2), 208-221. Review.
- 14 Sharples L.D., McNeil K., Stewart S., Wallwork J. (2002) Risk factors for bronchiolitis obliterans: a systematic review of recent publications. *J Heart Lung Transplant.* XXI (2), 271-281.
- 15 Hopkins P.M., Aboyou C.L., Chhajed P.N. *et al.* (2004) Association of minimal rejection in lung transplant recipients with obliterative bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* CLXX, 1022-1026.
- 16 Glanville A.R., Aboyou C.L., Havryk A. *et al.* (2008) Severity of lymphocytic bronchiolitis predicts long-term outcome after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* CLXXVII, 1033-1040.
- 16 McWilliams T.J., Williams T.J., Whitford H.M., Snell G.I. (2008) Surveillance bronchoscopy in lung transplant recipients: risk versus benefit. *J Heart Lung Transplant.* XXVII (11), 1203-1209.
- 17 Valentine V.G., Taylor D.E., Dhillon G.S. *et al.* (2002) Success of lung transplantation without surveillance bronchoscopy. *J Heart Lung Transplant.* XXI (3), 319-326.
- 18 Hopkins P.M., Aboyou C.L., Chhajed P.N. *et al.* (2002) Prospective analysis of 1,235 transbronchial lung biopsies in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* XXI (10), 1062-1067.
- 19 Glanville A.R. (2013) The role of surveillance bronchoscopy post-lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* Jun; XXXIV (3), 414-420. Review.

Nuove metodiche nel trattamento delle fistole broncopleuriche

Orazio Gallo, Paolo Battistoni, Giovanni Galluccio*

I. Definizione e incidenza

Le fistole broncopleuriche vengono definite come comunicazioni tra lo spazio pleurico e l'albero bronchiale.

L'incidenza delle FBP¹⁻⁴ insorgenti dopo resezione polmonare varia dall'1,5% al 28% mentre la mortalità oscilla tra il 18% e il 67% questa apparente variabilità dipende dall'eziologia, dalle tecniche chirurgiche e dall'esperienza dell'operatore⁵⁻⁷.

L'incidenza sembra essere più bassa per le condizioni benigne piuttosto che per quelle maligne.

Cerfolio² riportava un'incidenza del 4,5%-20% dopo pneumonectomia e dello 0,5% dopo lobectomia.

Sirbu *et al.*³ riportavano la loro esperienza su 490 pazienti che avevano subito resezione polmonare per carcinoma non a piccole cellule: l'incidenza era pari al 4,4% (22 su 490).

In queste casistiche la pneumonectomia destra e la ventilazione meccanica post-operatoria erano identificate come fattori di rischio per FBP.

Il bronco principale e il bronco intermedio avevano un più alto rischio rispetto al bronco lobare.

Una precedente toracotomia ipsilaterale e una radio o chemioterapia preoperatoria incrementavano il rischio¹⁸.

Se si considera l'incidenza di FBP in rapporto alla tecnica chirurgica utilizzata per la chiusura della fistola, Sonobe *et al.*¹⁸ trovarono un'incidenza dell'1,8% con una sutura manuale, 5,0% con la suturatrice meccanica, 1,9% con suturatrice e sutura rinforzata sul lato distale della cucitura, e dell'1,0% quando la sutura rinforzata era fatta sul lato prossimale.

* Orazio Gallo, dirigente Pneumologo ACO San Giovanni-Addolorata di Roma. Paolo Battistoni, dirigente Pneumologo Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini di Roma. Giovanni Galluccio, direttore UOSD Endoscopia Toracica, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma.

2. Eziologia

L'eziologia delle FBP è varia⁸⁻¹³: le complicanze post operatorie delle resezioni polmonari rimangono di gran lunga la causa più comune, circa il 65% anche se il miglioramento delle tecniche chirurgiche ne hanno sostanzialmente ridotto l'incidenza.

Seguono le infezioni necrotiche del polmone, la radio e la chemioterapia per cancro del polmone, il pneumotorace persistente, la TBC (meno comune).

Sato e coll.¹⁷, recentemente riportavano la loro esperienza con le FBP postoperatorie: essi trovarono FBP in 5 casi su 64 (7,8%) di malattie infiammatorie e 19 casi su 481 (4%) di cancro polmonare.

Tra i fattori di rischio preoperatori per lo sviluppo di FBP ricordiamo la febbre, l'uso di steroidi, un'alta velocità di eritrosedimentazione, l'anemia, la presenza di *haemophilus influenzae* nell'espettorato al momento dello intervento, leucocitosi, il diabete, la tracheotomia e l'uso frequente della broncoscopia per la toilette bronchiale¹⁷.

Tra i fattori di rischio postoperatori: lo stato nutrizionale, l'infiltrazione dei margini di resezione, un lungo moncone, la tenuta delle suture, l'eccessiva dissezione peribronchiale e paratracheale.

Tutti questi fattori incrementano il rischio di necrosi ischemica o di ristagno delle secrezioni con conseguente colonizzazione e crescita batterica.

Altri pazienti a rischio per lo sviluppo di FBP sono quelli con ARDS (specialmente quelli che richiedono alte pressioni di ventilazione).

Nei pazienti con neoplasie polmonari, le FBP sono associate alle forme più avanzate, al tumore residuo sul moncone e all'uso intratoracico della chemioterapia.

L'incidenza delle FBP dopo lobectomia o pneumonectomia nei pazienti sottoposti a terapia d'induzione è più alta rispetto ai pazienti che non ricevono un trattamento neo adjuvante.

La causa è da imputare al danno tissutale indotto dalle radiazioni e alla maggior procedura di adesiolisi che è necessaria eseguire in pazienti sottoposti a terapia neo adjuvante.

L'incidenza è la mortalità dovuta alle FBP sono più alte nei pazienti che si sottopongono a pneumonectomia destra e lobectomia destra.

Ciò può essere spiegato oltre che dal già elevato rischio di comparsa di FBP e insufficienza respiratoria che si ha nelle procedure chirurgiche a destra, dalla differente anatomia, caratterizzata da una maggiore esposizione del moncone bronchiale nello spazio pleurico e dall'assenza di strutture mediastiniche di protezione rispetto a sinistra.

La maggioranza delle FBP si osservano sul moncone, che deve essere maneggiato con cura evitandone la devascularizzazione e l'eccessiva lunghezza.

Morfologicamente le FBP possono essere classificate in centrali e periferiche: le prime sono più spesso associate a problemi del moncone o a infezioni del cavo pleurico, quelle periferiche sono dovute a rotture parenchimali o a infezioni ascessualizzanti.

3. Presentazione clinica

La presentazione clinica è varia e temporalmente si divide nella forma acuta, subacuta e cronica.

La forma acuta rappresenta un'emergenza legata alla comparsa di pneumotorace ipertensivo ed insufficienza respiratoria acuta da inondazione polmonare da parte del liquido pleurico.

L'esordio è caratterizzato dall'improvvisa comparsa di dispnea ipotensione, enfisema sottocutaneo, tosse con espettorato di materiale purulento o fluido, sbandieramento della

trachea e del mediastino, persistenza di perdita aerea in assenza di problemi tecnici, riduzione o scomparsa del versamento pleurico sul radiogramma toracico.

La forma subacuta è più insidiosa ed è caratterizzata da malessere, febbre e moderata tosse produttiva.

Nelle forme croniche (che sono spesso associate a processi infettivi) c'è fibrosi dello spazio pleurico e mediastinico.

Le fistole precoci sembrano essere correlate a errori nelle tecniche chirurgiche laddove le fistole intermedie e le tardive sembrano essere maggiormente attribuibili a processi infettivi e suppurativi del moncone.

4. Diagnosi

La diagnosi delle FBP viene effettuata documentando la comunicazione tra le vie aeree e lo spazio pleurico.

La fibrobroncoscopia ha contemporaneamente indicazioni diagnostiche e terapeutiche e dovrebbe essere presa in considerazione precocemente nell'iter clinico.

Permette la corretta valutazione del moncone, la localizzazione della fistola, l'esclusione di processi infettivi e se possibile permette l'occlusione della fistola.

Le fistole post pneumonectomia possono essere evidenziate direttamente o dopo instillazione di soluzione salina nel moncone bronchiale con la comparsa di bolle.

È anche possibile esaminare a fondo delicatamente il moncone bronchiale con una pinza usata come specillo per determinare la presenza o l'assenza della fistola. Se necessaria la broncografia può essere utilizzata per confermare la diagnosi.

Con le fistole distali la visualizzazione diretta può non essere possibile, in questi casi un pallone occludente, da solo o in combinazione con una broncografia selettiva può essere utilizzato per localizzare la fistola.

Anche un semplice radiogramma può rilevare o far sospettare la FBP.

Segni radiologici suggestivi della presenza di fistola sono:

- 1) lo stabile incremento dello spazio intrapleurico;
- 2) la comparsa di un nuovo livello idro-aereo;
- 3) modificazioni di livelli aerei già presenti;
- 4) sviluppo di pneumotorace ipertensivo.

Usando la CT standard e quella a strato sottile Wescott and Volpe²⁰⁻²¹ dimostrarono la fistola in 10 dei loro 20 pazienti. In molti casi il tratto fistoloso fu localizzato a livello periferico.

Anche la ricostruzione tridimensionale volumetrica usando la tecnica spirale è stata utilizzata con successo per dimostrare la fistola nella sua interezza.

È evidente che queste modalità radiologiche sono e rimarranno un importante supplemento alle tecniche endoscopiche per la dimostrazione e la localizzazione delle FBP.

Nei pazienti in cui la fistola non è chiaramente evidenziabile può essere utilizzata l'instillazione selettiva di blu di metilene nei bronchi segmentari con la successiva comparsa nel tubo di drenaggio a conferma della localizzazione²².

Anche la capnografia è stata utilizzata per identificare il segmento bronchiale tributario della fistola.

La CO₂ di fine espirazione è misurata connettendo un capnografo a un catetere di polietilene fatto passare attraverso il canale del broncoscopio e posizionato sistematicamente nei differenti bronchi.

La presenza della fistola è suggerita dall'assenza della traccia capnografica nel o nei particolari segmenti dovuta alla comunicazione atmosferica del tubo di drenaggio precedentemente disconnesso dalla aspirazione.

Studi importanti hanno evidenziato il ruolo della scintigrafia ventilatoria in questo setting.

Greyson e Rosenthal²³⁻²⁹ furono i primi a utilizzare la scintigrafia con nebbia marcata tc-albumina colloidale inalata per testare la presenza di fistola.

Molti altri lavori hanno confermato il valore della scintigrafia ventilatoria usando gas radioattivi come mkr o xe o aerosol radioattivo usando tc-albumina, tc-dpta e tc-zolfo colloidale.

Raja *et al.*²³ eseguirono 20 scintigrafie in 11 pazienti con cancro del polmone in cui si sospettava la presenza di FBP.

Usando xe come isotopo radioattivo e la broncoscopia per l'identificazione della fistola, questi autori riportarono una sensibilità dell'83% e una specificità del 100%.

I limiti della scintigrafia ventilatoria includono la possibilità di falsi negativi a causa di:

- a) piccola fistola che può momentaneamente collassare od occludersi con muco denso;
- b) lenta diffusione del tracciante attraverso la piccola fistola.

5. Trattamento

Una pletera di procedure viene riportata in letteratura a riguardo della gestione delle fistole broncopleuriche.

Il management delle FBP dovrebbe essere tarato sul paziente.

L'approccio dipenderà da un numero di fattori come le dimensioni e la localizzazione, il tempo di comparsa e la presentazione, la presenza o meno di empiema, le condizioni generali di salute del paziente.

A fronte dell'alto rischio di cui è gravato l'approccio chirurgico, sono da preferire tecniche meno aggressive per la rapida chiusura delle fistole, come appunto quelle endoscopiche che consentono l'applicazione di colle a base di fibrina, l'iniezione di sostanze sottomucose, l'introduzione di differenti dispositivi e materiali come cateteri vascolari e coils, silicone o protesi metalliche, stent e l'utilizzo dello yag-laser.

Il posizionamento di un tubo di drenaggio deve sempre precedere il trattamento endoscopico, onde impedire la formazione o l'incremento di versamento, l'aumento di pressione nel cavo pleurico, l'infezione del moncone.

Uno dei più importanti fattori per decidere se procedere o no al trattamento endoscopico è rappresentato dalle dimensioni della fistola¹⁵⁻¹⁷.

I sigillanti attualmente disponibili sono molto efficaci quando vengono applicati su fistole che misurano meno di 5 mm di diametro.

Secondo Lois *et al.* le fistole con diametro inferiore ai 3 mm andrebbero trattate con colle di fibrina, quelle tra i 3 mm e gli 8 mm con colla e materiali occludenti o spugne biologiche, quelle superiori agli 8 mm non andrebbero considerate per un trattamento endoscopico.

Un sigillante ideale, dovrebbe essere costituito da materiale sintetico così da evitare l'immunogenicità ed i rischi di trasmissione di malattie associate all'utilizzo di materiali di origine umana o animale come i prodotti a base di fibrina o collagene.

Dovrebbe inoltre essere abbastanza forte da rimanere adeso alla superficie e resistere alle pressioni di un polmone insufflato a 30 o 40 cm H₂O.

Non c'è nessuna evidenza in letteratura per scegliere un agente a favore di un altro in termini di efficacia e sicurezza.

Le colle di cianacrilato sono tra i più comuni composti sigillanti³⁰⁻³⁵.

Inizialmente utilizzati per chiudere le perforazioni corneali ed embolizzare le malformazioni vascolari, vengono utilizzate con successo per la chiusura endoscopica delle fistole prossimali.

Le colle agiscono meccanicamente occludendo la fistola come un tappo inducendo una risposta infiammatoria locale che conduce alla fibrosi sigillando permanentemente la perdita aerea.

L'uso di *colla di fibrina* in chirurgia toracica è stato sperimentato già dalla metà degli anni '70, come sigillante per perdite aeree polmonari e per il trattamento del pneumotorace ricorrente.

L'uso terapeutico di sigillanti di fibrina non si limita alla chirurgia toracica; più specialità chirurgiche l'hanno utilizzato in un modo o nell'altro sia con tecniche a cielo aperto sia nelle procedure endoscopiche.

La colla di fibrina è un materiale chirurgico emostatico adesivo, formato dalla combinazione di una soluzione concentrata di fibrinogeno e fattore XIII con una soluzione di trombina e calcio; il fine è di formare un coagulo, simulando la fase finale della cascata della coagulazione.

Il destino della colla di fibrina nel polmone a lungo termine è sconosciuto, ma studi istologici su frammenti animali indicavano che a tre mesi la colla era stata completamente riassorbita senza nessuna reazione immunologica.

Iniezioni sottomucose per via endoscopica nei margini della fistola di *sostanze sclerosanti* (policanol, etanolo) sono state utilizzate con successo da Takaoka *et al.* i quali oltre a non aver avuto nessuna complicanza raccomandavano tale opzione per le FBP con orifizio inferiore ai 3 mm.

Nel 1984 un gruppo danese³⁷ pubblicò la propria esperienza sulla chiusura di almeno 10 fistole con ripetute applicazioni di *nitrato d'argento* attraverso il broncoscopio rigido.

L'applicazione di nitrato d'argento produsse la formazione di un'escara e di tessuto di granulazione sufficiente ad occludere la fistola nella maggioranza dei casi.

Anche Gasparini *et al.*³⁶ nel 2009 sperimentarono questa tecnica con risultati incoraggianti su 16 pazienti con fistola di piccole dimensioni (diametro max. < 5 mm).

Un'alta percentuale di successo (> 80%) fu osservata nella loro piccola popolazione.

Anche le *schiуме*²³ possono essere utilizzate per chiudere le fistole periferiche.

La schiuma è tagliata in piccole strisce, inumidita con soluzione salina quindi viene posizionata attraverso il canale di servizio in prossimità dell'orifizio del bronco tributario della fistola.

Quest'operazione si ripete fino a che il bronco è completamente occluso dal tappo di schiuma.

Il vantaggio delle schiуме è rappresentato dalla disponibilità, dalla facile gestione e dalla completa fagocitosi dopo circa un mese.

L'utilizzo di *coil e valvole bronchiali* (alcune delle quali primitivamente disegnate per il trattamento endoscopico dell'enfisema) è stato spesso associato all'uso di sigillanti, così come il posizionamento di *stent* (dumon stent) è stato sperimentato per prevenire le perdite aeree e chiudere la fistola.

Recentemente alcuni articoli hanno segnalato la chiusura di fistole di medie-grandi dimensioni con l'impiego dell'*amplatz* che da tempo è già utilizzato con successo dai cardiologi emodinamisti per chiudere i difetti cardiaci.

Questo dispositivo ha la caratteristica di essere costituito da un doppio disco che si retrae lungo uno stelo centrale spesso determinando l'immediata se pur parziale occlusione della fistola.

La perdita aerea tuttavia si risolve solo dopo la reazione di granulazione della mucosa e il successivo rivestimento del disco da parte della mucosa stessa.

Gli *spigot di Watanabe*³⁸ sono tappi di silicone medico a tronco di cono con denti di agancio sulle superfici laterali che ne facilitano l'ancoraggio alle pareti bronchiali.

Il basso costo dei materiali e delle procedure rende vantaggioso tale approccio che consente una drastica riduzione dei tempi di degenza e dei costi di gestione.

L'utilizzo dello *Yag-Laser* è un'altra opzione utilizzata per la chiusura endoscopica di piccole fistole (< 2 mm) in assenza di infezione o tumore.

Il fascio del laser viene indirizzato sulla mucosa che circonda la fistola per indurre edema tissutale, denaturazione proteica ed infiammazione, che inducendo fibrosi facilitano la chiusura della fistola.

Contributo personale

Riportiamo due casi di *fistola broncopleurica prossimale* da noi trattati endoscopicamente con una procedura studiata e sviluppata nel nostro centro (come descritta in dettaglio nella discussione), basata su di una tecnica combinata adatta alla chiusura di fistole di dimensioni medie.

I casi sono alquanto simili fra loro: complicità di intervento chirurgico di lobectomia per neoplasia polmonare, epoca di insorgenza dall'intervento (*early fistula* secondo la classificazione modificata di Le Brigand: *early fistula*, comparsa da 1 a 7 giorni dall'intervento, *intermediate fistula*, tra 8 e 30 giorni, *late fistula*, oltre 30 giorni), tentativo (inefficace) di riparazione chirurgica entro due settimane, seguito da approccio endoscopico precoce in condizioni cliniche non critiche, senza segni importanti di infezione sistemica, ma con presenza di evidente raccolta idro-aerea nel torace.

Una sostanziale differenza fra i due è nella sede di insorgenza della FBP: in un caso a livello della sutura bronchiale, nell'altro in una sede diversa (con sutura bronchiale indenne). In ambedue i casi si è ottenuta permanente chiusura della fistola con regressione delle raccolte fluide intratoraciche documentata ai controlli nell'ambito del programma di follow up.

Le fistole sono state visualizzate con broncoscopia flessibile e se ne sono stimate le dimensioni utilizzando una pinza biottica (larga circa 5mm a valve aperte) come riferimento messo a confronto.

Il trattamento endoscopico è consistito nell'inserimento di un tampone (spugna di polivinil-alcol, PVA) nella FBP, sigillato quindi con istillazione di colla sintetica cianoacrilato), tecnica che a nostra conoscenza non risulta allo stato attuale descritta in letteratura.

Pazienti

Caso 1: uomo di 75 anni (M.R.). Intervento chirurgico di lobectomia inferiore destra per adenocarcinoma scarsamente differenziato (T2-N1). Precoce riscontro di opacamento pleuro-parenchimale mediobasale emitorace destro con livello idro-gassoso (Fig. 1) e discesa parziale della sutura sul bronco lobare inferiore destro, sottoposto a nuovo intervento chirurgico in undicesima giornata con toilette del cavo pleurico, posizionamento di tubo di drenaggio e plastica bronchiale con muscolo intercostale.

Al successivo controllo sono state evidenziate alla TC del torace una raccolta fluida saccata con livello idro-aereo in sede basale destra (Fig. 2) ed alla broncoscopia la persistenza della FBP (diametro di circa 4 mm) con evidente transito di materiale puruloide (Fig. 3).

Caso 2: uomo di 80 anni (Z.U.) intervento chirurgico di lobectomia superiore destra per adenocarcinoma (T2-N0). Precoce comparsa di idro-pnx destro (Fig. 4) e riscontro di una brec-

Figura 1 – Opacamento pleuro-parenchimale mediobasale emitorace destro con livello idro-gassoso.

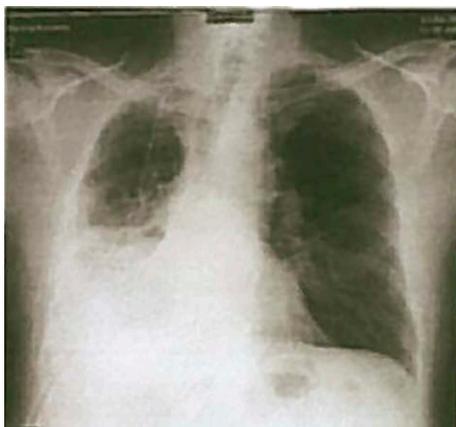


Figura 2 – Raccolta fluida saccata con livello idro-aereo in sede basale destra.

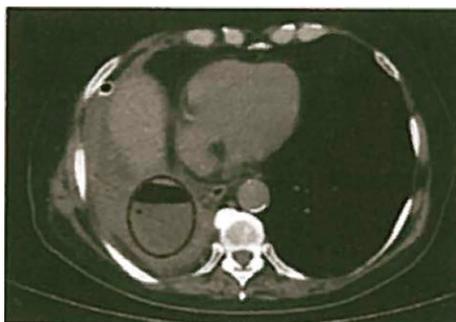
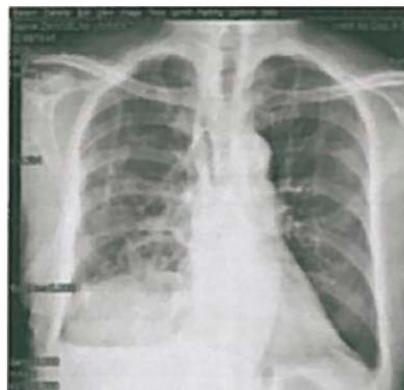


Figura 3 – Persistenza della FBP (diametro di circa 4 mm) con evidente transito di materiale puruloide.



Figura 4 – Idro-pnx destro. [Fonte: Paolo Battistoni]



cia della parete della trachea a ridosso dell'angolo tracheobronchiale destro, nuovo intervento chirurgico in 13ª giornata con toilette del cavo pleurico, posizionamento di tubo di drenaggio e plastica tracheale con muscolo intercostale. Al successivo controllo sono stati evidenziati, alla TC del torace ampia falda di pnx a tutta altezza (Fig. 4) con livello idro-aereo in sede dorsale ed alla broncoscopia persistenza della fistola, con apertura di forma-ovalare (diametro massimo di 6-7 mm), quale verosimile sequela di lesione ischemica per eccessiva dissezione paratracheale in corso di linfadenectomia su 4R (Fig. 4).

Metodi

Sono stati discussi con il paziente e i suoi congiunti i dettagli della procedura, i suoi benefici e le possibilità di fallimento. L'intervento, previa anestesia di superficie con Xilocaína al 2 e 10% è stato condotto con broncoscopio rigido (HarrellDumon) in sedazione profonda endovenosa con narcotici ad azione breve e benzodiazepine, mantenendo il paziente in ventilazione spontanea durante l'intera procedura con assistenza anestesiológica.

Il primo step dell'intervento è consistito nell'inserimento nella fistola, con una pinza rigida dedicata, di un piccolo cilindro di materiale espandibile (spugna di polivinil-alcol) che grazie alla sua struttura, aumenta di volume da due a quattro volte quando si imbibisce di liquidi venendo a contatto con le pareti della fistola.

L'intervento è stato quindi completato con l'istillazione in sede, tramite un catetere in teflon di alcune gocce di colla a base di cianoacrilati che solidificandosi aumentano la consistenza del tampone e lo fanno aderire saldamente alle pareti della fistola.

In ambedue i casi la completa occlusione della fistola in sede intraoperatoria è stata confermata dalla interruzione di perdite aeree attraverso il tubo di drenaggio; la procedura è durata complessivamente circa 60 minuti in assenza di complicanze intra- o perioperatorie. La degenza in ospedale è stata di 48 ore. Il tubo di drenaggio è stato mantenuto per circa dieci giorni ed è stata istituita terapia antibiotica.

I pazienti sono stati inseriti in un programma di follow up iniziale che prevedeva controlli broncoscopici a 7-10 giorni, a 30 giorni previo controllo radiológico e a 4-6 mesi.

Risultati

Durante il follow-up in ambedue i casi si è potuto documentare endoscopicamente completa e permanente tenuta del sistema di occlusione della fistola e nel tempo si è potuto osservare evidente miglioramento del quadro radiológico. In particolare:

- nel caso 1 il controllo TC del torace, ha dimostrato la sensibile riduzione della raccolta idro-aerea (Fig. 5) mentre il controllo broncoscopio ha documentato iniziale reazione granulomatosa circostante (Fig. 5);
- nel caso 2 la TC del torace eseguita nel follow-up ha dimostrato la completa regressione del pnx (Fig. 6) con residua piccola raccolta fluida priva di contenuto aereo e al controllo broncoscopio si è verificata precoce formazione in sede di un granuloma a coprire integralmente la sede dell'occlusione (Fig. 6).

I due pazienti hanno mantenuto nel periodo di osservazione condizioni cliniche soddisfacenti in assenza di segni d'infezione sistemica o comparsa di altre complicanze.

Discussione

Le FBP, comunicazione tra le vie aeree a la cavità pleurica, presentano ampia variabilità in termini di cause, esordio, sede, dimensioni, evoluzione. Tutto ciò impone caso per caso la scelta di un'opzione terapeutica piuttosto che un'altra. La decisione è peraltro notevolmente influenzata dalle condizioni cliniche del paziente.

L'indagine broncoscopica è indispensabile per identificarne la sede; questa può essere *prossimale*, quando visibile direttamente, oppure *distale* se localizzata in diramazioni bronchiali più periferiche, inaccessibili alla visione diretta o ancor più distalmente a livello del

Figura 5 – Riduzione raccolta idroaerea. [Fonte: Paolo Battistoni]

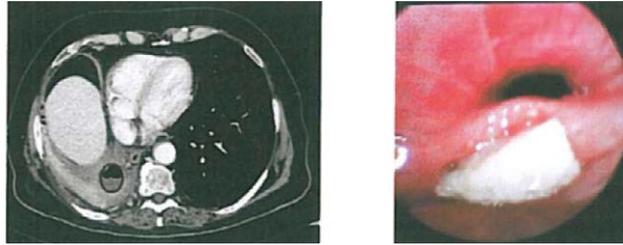
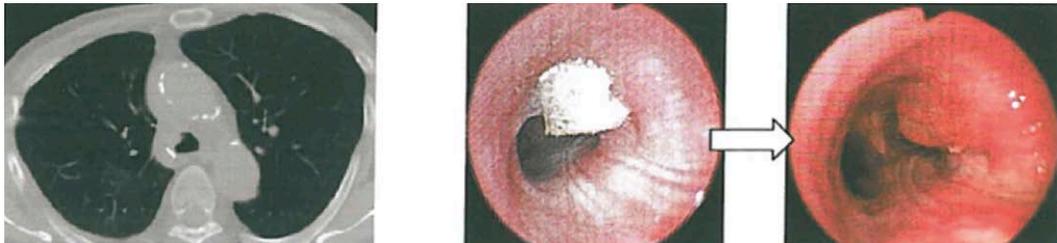


Figura 6 – Completa regressione del pnx. [Fonte: Paolo Battistoni]



parenchima polmonare (in questo caso si dovrebbe parlare di APF alveolo-pleural fistola).

Nell'ambito delle FBP prossimali, una delle variabili che condizionano l'approccio endoscopico è il diametro. Fino a 3 millimetri di diametro ci sono ottime probabilità di successo con l'impiego di sostanze adesive (colla di fibrina, cianoacrilati) o agenti chimici cauterizzanti (etanolo, atossisclerolo, nitrato di argento); è stato anche utilizzato il laser YAG grazie ai suoi effetti cicatriziali fibrotici.

Oltre gli 8 millimetri non sussiste alcuna indicazione alla gestione endoscopica. Le FBP comprese tra 3 e 8 millimetri hanno scarse possibilità di chiudersi con le tecniche in uso per quelle più piccole, come su esposto, poiché è difficile che i bordi possano collabire o saldarsi permanentemente. In questi casi il razionale di una procedura endoscopica è la occlusione meccanica della breccia facendo aderire ai bordi della fistola un patch (di collagene, di sangue autologo, oppure impiegando dispositivi o materiali che possano funzionare da veri e propri tappi, alcuni grazie alle loro dimensioni (Amplatzerdevice ecc.) altri per la proprietà di espandersi una volta posizionati (quali le spugne biologiche o sintetiche). A seconda del mezzo impiegato la procedura può essere integrata dalla apposizione di colle (biologiche, come la colla di fibrina, o chimiche, quali i cianoacrilati).

Dettagli tecnici ed analisi dei materiali e strumenti impiegati nella nostra procedura.

- 1) I *cianoacrilati* (metil-cianoacrilato, butil-cianoacrilato), come su riportato, sono sigillanti largamente impiegati con successo nel trattamento delle fistole di piccole dimensioni, mentre la loro inefficacia per quelle di calibro maggiore è dovuta al fatto che il liquido, una volta istillato in sede, si disperde nel canale e/o nel cavo pleurico senza avere il tempo di solidificarsi in blocchi di sufficiente volume. Per questo motivo è necessario fornire un supporto alla colla che funzioni da tappo occludente la fistola.
- 2) Il *polivinil-alcol* (materiale sintetico biocompatibile costituito da una struttura porosa, altamente idrofila, soffice quando idratata) è una spugna chirurgica utilizzata per le sue proprietà emostatiche. È già stata impiegata da Miyazaky³⁹ per trattare con successo

una FBP periferica sviluppata a seguito di un empiema da polmonite necrotizzante: tramite un broncoscopio flessibile, minute striscioline di PVA, montate su pinza, sono state inserite nel bronco segmentario (B8 a sinistra) associato alla fistola. La spugna di PVA può essere ritagliata e modellata in funzione delle dimensioni e forma più adeguate caso per caso e la proprietà di espandersi imbibendosi dei liquidi con cui viene a contatto garantisce di per sé il massimo dell'occlusione anche nelle fistole di forma irregolare. Inoltre, specie se il canale della fistola è breve con immediata apertura nel cavo pleurico, la spugna assume una forma a clessidra che ne aumenta notevolmente la tenuta.

- 3) L'impiego del *broncoscopio rigido* in broncologia operativa ha l'importante ed innegabile vantaggio della possibilità di controllare al meglio, in ogni momento, le vie aeree e le complicanze. Peraltro, in questa procedura, diventa indispensabile nella gestione del cilindro di PVA e preferibile nell'uso del cianoacrilato. Il PVA non può essere convogliato, per le dimensioni conferitegli (adatte a fistole prossimali di medio calibro) e la tendenza all'espansione, né essere adeguatamente posizionato, facendolo transitare nel canale operatore di un broncoscopio flessibile. L'ampio canale del broncoscopio rigido consente il transito di un tampone del calibro necessario e la sua corretta sistemazione all'imbocco di una fistola viene eseguito con le pinze rigide.

Poiché l'alloggiamento del PVA in tale sede, può essere alquanto precario, per evitare il rischio di dislocazione (ad esempio per effetto dei colpi di tosse), il suo mantenimento in posizione viene garantito, come già detto, dall'istillazione di alcune gocce di cianoacrilato. D'altra parte l'uso di una colla è sempre soggetto al rischio di imbrattare accidentalmente lo strumentario impiegato e questo, se avviene con cianoacrilati in un broncoscopio flessibile, può essere causa di danno veramente rilevante. La gestione della colla con il broncoscopio rigido sotto questo aspetto non solo è più sicura, ma più maneggevole poiché, in caso di necessità, può essere facilmente rimossa e l'incollaggio ripetuto, specie impiegando cianoacrilato fluido a lenta attivazione.

Il risultato immediato di questo sistema combinato è l'occlusione della fistola, ma il composto induce anche una reazione infiammatoria da corpo estraneo che porta nelle settimane successive alla formazione di un granuloma e che stabilizza definitivamente il processo.

Conclusioni

Le fistole bronco pleuriche, anche se relativamente rare, sono associate a significativa mobilità, ospedalizzazione prolungata ed anche mortalità. La causa più comune delle FBP è la resezione polmonare, seguita dalla necrosi polmonare complicante infezioni, chemio e o radioterapia, pneumotorace spontaneo persistente e tubercolosi. Nello sviluppo delle FBP post-chirurgiche esistono fattori di rischio preoperatori e postoperatori.

Tra questi ultimi: tumore residuo ai margini della resezione, moncone bronchiale lungo. Tensione della sutura, eccessiva dissezione peribronchiale e paratracheale, ARDS, procedure endotoraciche invasive, presenza di stati debilitanti. Il tasso di incidenza è del 2-5% (\approx <1% dopo lobectomia, \approx < 12,5% dopo pneumonectomia) e l'insorgenza avviene pressoché entro tre mesi dall'intervento chirurgico.

Il trattamento della FBP è una delle sfide più complesse che i medici e chirurghi toracici possano incontrare. Le strategie di trattamento variano dalla gestione conservativa alle procedure aggressive chirurgiche (non sono ancora stabilite linee guida, né disponibili resoconti di consensi).

La gestione di una fistola comparsa nell'immediato periodo post-operatorio o di una fistola bronco pleurica di grosso calibro è chirurgica. In caso di fistole di dimensioni contenute (fino a 8mm di diametro) un approccio broncoscopico, può dare risultati soddisfacenti, evitando gli ovvi rischi ed il trauma associati alla toracotomia e altre opzioni di chirurgia toracica. I costi ridotti ed i tempi di ospedalizzazione abbreviati usando terapie non chirurgiche sono realmente vantaggiosi. Inoltre questa tecnica può essere usata in malati sia stabili, sia critici, potendo risultare sia procedura risolutiva, sia 'ponte' per la programmazione di un reintervento chirurgico da eseguire in condizioni cliniche generali e locali migliori possibili.

Sono state messe a punto e sperimentate una pletora di metodiche broncoscopiche in relazione alle differenti sedi e dimensioni delle fistole. Non sono disponibili studi controllati per dimostrare la superiorità di una metodica rispetto ad un'altra; peraltro non esistono chiare linee guida per la selezione dei pazienti da sottoporre a trattamento endoscopico.

Nell'ambito delle FBP prossimali, se appare comunque accertata l'efficacia del trattamento per via broncoscopica per quelle di piccole dimensioni con l'impiego di sostanze adesive o agenti chimici cauterizzanti, in presenza di FBP di calibro superiore a 3 mm sembra conveniente, per la difficoltà di ottenere risultati soddisfacenti e duraturi, impiegare dispositivi o materiali di dimensioni adeguate eventualmente integrati dall'apposizione di sostanze adesive.

In generale si deve riconoscere che per diverse opzioni prospettate l'efficacia non è provata, e la disponibilità, data la rarità della condizione, non è immediata. La scelta della tecnica dovrebbe essere quindi basata sulla situazione clinica, la disponibilità delle risorse e la familiarità con le differenti tecniche.

In ambedue i casi descritti di fistola broncopleurica (una in corrispondenza della sutura chirurgica, l'altra in sede lontana con sutura indenne) abbiamo impiegato una metodica combinata utilizzando come supporto una spugna chirurgica (polivinil-alcol) stabilizzata da un adesivo chimico (cianoacrilato).

La metodica è stata eseguita con broncoscopio rigido (procedura moderatamente invasiva, conducibile in sedazione profonda e respiro spontaneo) e al follow-up di 6 mesi i risultati sono stati soddisfacenti in assenza di complicanze.

La chiusura di una fistola con questo sistema combinato può offrire una valida aggiunta all'armamento delle alternative terapeutiche per questa complicazione postchirurgica ad alto rischio.

Bibliografia

- 1 McManigle J.E., Fletcher G.L., Tenholder M.F. (1990) Bronchoscopy in the management of bronchopleural fistula. *Chest*. IX, 1235-1238.
- 2 Cerfolio R.J. (2001) The incidence, etiology and prevention of postresectional bronchopleural fistula. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. XIII, 3-7.
- 3 Sirbu H., Busch T., Aleksic I. *et al.* (2001) Bronchopleural fistula in the surgery of non-small cell lung cancer: incidence, risk factors and management. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. VII, 330-336.
- 4 Turk A.E., Karanas Y.L., Cannon W. *et al.* (2000) Stage Closure of complicated bronchopleural fistulas. *Ann Plastic Surg*. XLV, 560-564.
- 5 al-Kattan K., Cattalani L., Goldstraw P. (1995) Bronchopleural fistula after pneumonectomy for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. IX, 479-482.

- 6 Conlan A.A., Lukanich J.M., Shutz J. *et al.* (1995) Elective pneumonectomy for benign lung disease: modern day mortality and morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg.* CX, 1118-1124.
- 7 Sato M., Saito Y., Nagamoto N. *et al.* (1992) An improved method of bronchial stump closure for prevention of bronchopleural fistula in pulmonary resection. *Tohoku J Exp Med.* CLXVIII, 507-513.
- 8 Williams N.S., Lewis C.T. (1976) Bronchopleural fistula: a review of 86 cases. *Nr J Surg.* LXIII, 520-522.
- 9 Abousaleh R., Halaweh O., Pichurko B. (2003) Barrett's esophagitis related bronchoesophageal fistula: the diagnostic value of persistent air leak in the ventilated setting [abstract]. *Chest.* CXXIV (suppl), 265S.
- 10 Ford M.A., Mueller P.S., Morgenthaler T.I. (2003) Bronchoesophageal fistulae secondary to broncholithiasis: a case series. *Chest.* CXXIV (suppl), 145S-147S.
- 11 Richardson J.V., George R.B. (1997) Bronchopleural fistula and lymphocytic empyema due to *Histoplasma capsulatum*. *Chest.* CXII, 1130-1132.
- 12 Jenkins I.R., Raymond R. (1994) Boerhaave's syndrome complicated by a large bronchopleural fistula. *Chest.* CV, 964-965.
- 13 Tsou E., Yeager H. Jr., Katz S. (1978) Late bronchopleural fistula and *Haemophilus influenzae* empyema complicating longstanding oleothorax: report of two cases. *Chest.*, 573-575.
- 14 Malave G., Foster E.D., Wilson J.A. *et al.* (1971) Bronchopleural fistula: present day study of an old problem. *Ann Thorac Surg.* XI, 1-10.
- 15 Pierso D.J., Horton C.A., Bates P.W. (1986) Persistent bronchopleural fistula air leak during mechanical ventilation: a review of 39 cases. *Chest.* XC, 321-323.
- 16 Hankins J.R., Miller J.E., Attar S. *et al.* (1978) Bronchopleural fistula; 13 year experience with 77 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg.* LXXVI, 755-762.
- 17 Salto M., Saito Y., Fujimura S. *et al.* (1989) Study of postoperative bronchopleural fistulas: analysis of factors related to bronchopleural fistulas. *Nippon Kyobu Geka Gekai Zasshi*, XXXVII, 498-503.
- 18 Sonobe M., Nawakagawa M., Ichinose M. *et al.* (2000) Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* XVIII, 519-523.
- 19 Varoli F., Roviato G., Grigani F., Vergani C., Maciocco M., Rebuffat C. (1998) Endoscopic treatment of bronchopleural fistulas. *Ann Thorac Surg.* LXV, 807-809.
- 20 Peters M.E., Gould H.R., McCarthy T.M. (1983) Identification of a bronchopleural fistula by computerized tomography: a case report. *J Comput Tomogr.* VII, 267-270.
- 21 Westcott J.L., Volpe J.P. (1995) Peripheral bronchopleural fistula: CT evaluation in 20 patients with pneumonia, empyema, or postoperative air leak. *Radiology.* XCVII, 1390-1392.
- 22 Matthew T.L., Spotnitz W.D., Kron I.L., Daniel T.M., Tribble C.G., Nolan S.P. (1990) Four years' experience with fibrin sealant in thoracic and cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* L, 40-43; discussion 43-44.
- 23 Pigula F.A., Keenan R.J. (1995) Diagnosis of postpneumonectomy bronchopleural fistula using ventilation scintigraphy. *Ann thorac surg.* LX, 1812-1814.
- 24 Carp L., De Bondt P., Van Schil P., Blockx P. (1999) Ventilation scintigraphy for the detection of bronchopleural fistulae. *Eur J Nucl Med.* XXVI, 1379-1380.
- 25 Greyson N.D., Rosenthal L. (1970) Detection of postoperative bronchopleural fistulas by radionuclide fog inhalation. *Candiamo Med Assoc J.* CIII, 1366-1368.
- 26 Hollett P., Wright E., Wesolowsky C., Harris R. (1992) Aerosol ventilation scintigraphy in the evaluation of bronchopleural fistula: a case report and literature review. *Canadian J Surg.* XXXIV, 465-467.
- 27 Vincken W., Schandevyl W., Sonstabo R., Bossuyt A. (1981) Demonstration of a bronchopleural communication by inhalation of Kr-81m gas. *Clin Nucl Med.* VI, 117-119.
- 28 Lowe R.E., Siddiqui A.R. (1984) Scintimaging of bronchopleural fistula: a simple method of diagnosis. *Clin Nucl Med.* IX, 10-12.

- 29 Raja S., Rice T.W., Neumann D.R., Saha G.B., Khandekar S., Macintyre W.J. *et al.* (1999) Scintigraphic detection of post pneumonectomy bronchopleural fistulae. *Eur J Nucl Med.* XXVI, 215-219.
- 30 Jessen C., Sharma P. (1985) Use of fibrin glue in thoracic surgery. *Ann Thorac Surg.* XXXIX, 521-524.
- 31 Glover W., Chavis T.V., Daniel T.M., Kron I.L., Spotnitz W.D. (1987) Fibrin glue application through the flexible fiberoptic bronchoscope: closure of bronchopleural fistulas. *J Thorac Cardiovasc Surg.* XCIII, 470-472.
- 32 Onotera R.T., Unruh H.W. (1988) Closure of a post- pneumonectomy bronchopleural fistula with fibrin sealant (tisseel). *Thorax.* XLIII, 1015-1016.
- 33 McCarthy P.M., Trastek V.F., Bell D.G., Butterman G.R., Piehler J.M., Paune W.S. *et al.* (1988) The effectiveness of fibrin glue sealant for reducing experimental pulmonary air leak. *Ann Thorac Surg.* XLV, 203-205.
- 34 Regel G., Stur J.A., Neumann C., Schueler S., Tscherne H. (1989) Occlusion of bronchopleural fistula after lung injury, a new treatment by bronchoscopy. *J Trauma.* XXIX, 223-226.
- 35 Jones D.P., David I. (1986) Gelfoam occlusion of peripheral bronchopleural fistulas. *Ann Thorac Surg.* XLII, 334-335.
- 36 Stratakos G., Zuccatosta L., Porfyridis I., Sediari M., Zisis C., Mariatou V., Kostopoulos E., Psevdi A., Zakinthinos S., Gasparini S. (2009) Silver Nitrate through flexible bronchoscope in the treatment of bronchopleural fistulae. *J. Thorac Cardiovasc. Surg. Sept;* CXXXVIII (3), 603-607.
- 37 Gulkarov I., Paul S., Altorki N.K. (2009) *Use of Amplatzer device for endobronchial closure of bronchopleural fistulas.* icvts.oxfordjournals.org.
- 38 Watanabe Y., Matsuo K., Tamaoki A. (2003) Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigot. *Bronchology.* journals.Iww.com.
- 39 Miyazaki Y., Sakashita H., Tanaka T. (2001) Bronchopleural Fistula Successfully Treated With Surgical Sponge. *J Bronchology Interv Pulmonol.* Oct.; VIII (4): 282-285.

Approccio combinato endobronchiale ed endoesofageo (EUS-B-FNA) per la stadiazione mediastinica del NCSLC mediante ecobroncoscopio

*Giuseppe Garofalo, Ugo Pastorino, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

Il cancro del polmone è la causa più comune di morte per cancro in tutto il mondo, causando circa 1,2 milioni di morti ogni anno. In Europa, 410000 nuovi casi di cancro ai polmoni e 353000 decessi correlati sono stati stimati nel corso dell'anno 2012. Un'accurata stadiazione è indispensabile per la pianificazione del trattamento ottimale.

La chirurgia o la radioterapia con intento curativo vengono considerate in caso di malattia localizzata.

Il coinvolgimento metastatico dei linfonodi omolaterali (N2) o controlaterali (N3) esclude il ruolo della chirurgia come trattamento di prima linea.

La tomografia computerizzata (TC) e/o la tomografia ad emissione di positroni tomografia (PET) devono essere eseguite per caratterizzare la lesione primaria polmonare, l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi mediastinici e per la ricerca di metastasi a distanza.

Sebbene la rilevazione di linfonodi aumentati di volume con asse corto > 10 mm alla TC o fortemente captanti Fluorodeossiglucosio (FDG) alla PET aumenta la probabilità di coinvolgimento maligno, l'accuratezza dell'imaging radiologico nella stadiazione mediastinica è considerata sub-ottimale.

Pertanto, dopo la stadiazione radiologica del mediastino è spesso necessario per confermare o escludere il coinvolgimento linfonodale eseguire dei prelievi di tessuto dei linfonodi sospetti. Questo vale non solo nei pazienti che presentano tali linfonodi, ma anche in quelli con un mediastino normale ma con un aumentato rischio di coinvolgimento dei linfonodi mediastinici a causa di anomalie ilari o di un tumore al polmone in posizione centrale.

La mediastinoscopia ha dimostrato di avere un'adeguata accuratezza diagnostica per i linfonodi del mediastino, ma è anche associata a morbilità e a costi significativi.

L'ago aspirato eco-guidato endoesofageo (EUS-FNA) e l'ago aspirato transbronchiale eco-guidato (EBUS-TBNA) rappresentano ottime alternative alla chirurgia¹. Entrambe le tecniche

* Giuseppe Garofalo, medico S.C. Chirurgia Toracica Istituto Nazionale Tumori di Milano. Ugo Pastorino, direttore S.C. Chirurgia Toracica Istituto Nazionale Tumori di Milano. Lorenzo Corbetta, direttore programma di formazione avanzata in Pneumologia interventistica AOU Careggi di Firenze.

sono minimamente invasive, sicure, ben tollerate e raramente richiedono l'anestesia generale.

2. Il parametro N nella stadiazione del tumore polmonare

La stima precisa del coinvolgimento linfonodale nel cancro del polmone è stato universalmente riconosciuto come una componente fondamentale per la stadiazione e la decisione terapeutica. L'anatomia dei linfonodi intratoracici è praticamente costante e l'albero bronchiale e/o vascolare sono stati impiegati come punti anatomici di riferimento.

L'ultima mappa linfonodale dell'Associazione Internazionale per lo Studio del Cancro del Polmone (IASLC) rivista nel 2009 ha perfezionato le definizioni dei confini anatomici di ogni stazione. Sono state descritte un totale di 14 stazioni divise in sette zone².

1. Zona sopraclavicolare: stazione 1

Il bordo superiore è il margine inferiore della cricoide, il bordo inferiore è rappresentato dalle clavicole bilateralmente e sulla linea mediana dal margine superiore del manubrio. Il confine tra 1R e 1L è la linea mediana della trachea (Fig. 1).

2. Zona superiore: stazione 2R, 2L, 3a, 3p, 4R, and 4L

Il bordo superiore della stazione 2R, 2L, 3a e 3p è costituito lateralmente dall'apice del polmone e dallo spazio pleurico e medialmente dal margine superiore del manubrio. Il bordo inferiore è differente da stazione a stazione. Stazione 2R: l'intersezione del margine caudale della vena anonima con la trachea; stazione 2L: il margine superiore dell'arco aortico; stazione 3a e 3p: carena principale; stazione 4R: il margine inferiore della vena azygos; stazione 4L: il margine superiore dell'arteria polmonare sinistra. Il confine tra 2R e 2L e tra 4R e 4L è dato dal margine laterale sinistro della trachea (Fig. 2).

Il bordo anteriore della stazione 3a è la faccia posteriore dello sterno e il bordo posteriore è il margine anteriore della vena cava superiore a destra e dell'arteria carotide a sinistra. La stazione 3p sono i linfonodi retrotracheali.

Figura 1 – TC delle varie stazioni linfonodali. [Fonte: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases]

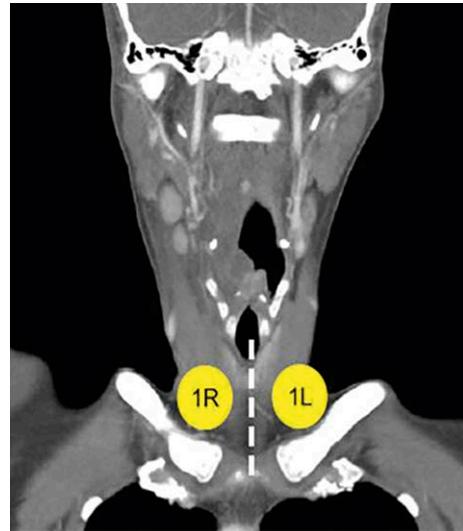
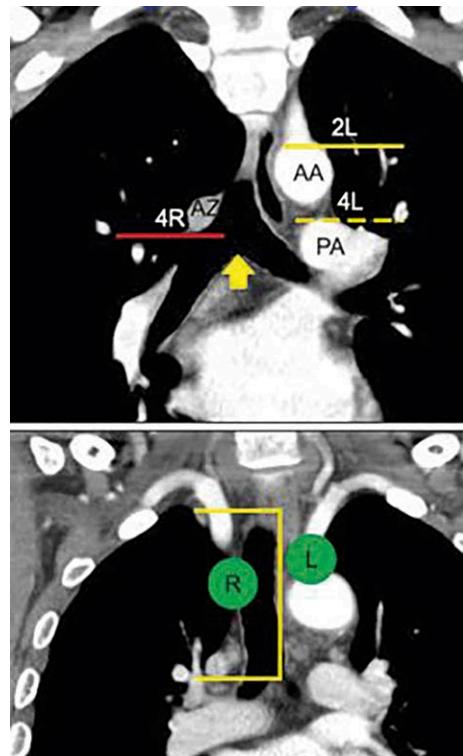


Figura 2 – TC delle varie stazioni linfonodali. [Fonte: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases]



3. Zona AP: stazione 5 e 6.

Stazione 5: il bordo superiore è il margine inferiore dell'arco aortico e il bordo inferiore è il margine superiore dell'arteria polmonare sinistra. Il confine tra stazione 4L e 5 è dato dal legamento arterioso. La stazione 4L si dispone medialmente rispetto al legamento mentre la stazione 5 lateralmente. Stazione 6: il bordo superiore è rappresentato da una linea tangenziale al margine superiore dell'arco aortico e il bordo inferiore è dato dal margine inferiore dell'arco aortico. Il bordo anteriore è dato da una linea immaginaria che si estende dalla parete anteriore dell'arco aortico, che divide la stazione 6 dalla stazione 3a.

4. Zona sottocarenale: stazione 7

Corrisponde allo spazio compreso tra i margini mediali di entrambi i bronchi principali, il margine posteriore è costituito dall'area paraesofagea.

Le linfadenopatie di questa stazione vengono considerate omolaterali al tumore primario indifferentemente dal polmone coinvolto (Fig. 3).

5. Zona inferiore: stazione 8 e 9

Stazione 8 (linfonodi paraesofagei): il bordo superiore è costituito a sinistra dal margine superiore del bronco lobare inferiore sinistro, a destra dal margine inferiore del bronco intermedio. Il margine inferiore è costituito dal diaframma. Il confine tra 8R e 8L è la linea mediana esofagea.

Stazione 9 (linfonodi del legamento polmonare): il bordo superiore è costituito dalla vena polmonare inferiore ed il bordo inferiore dal diaframma. Sono linfonodi presenti all'interno del legamento polmonare (Fig. 4).

6. Zona ilare / interlobare: stazione 10 e 11

Stazione 10 (linfonodi ilari): il bordo superiore è costituito dal margine inferiore della vena azygos a destra e dal margine superiore dell'arteria polmonare a sinistra. Il bordo inferiore è costituito bilateralmente dalla regione interlobare. Il confine tra 10R e 10L corrisponde al di sopra della carena alla linea mediale della trachea ed al di sotto della carena ad una linea verticale disegnata a partire dal margine mediale di entrambi i bronchi principali.

Figura 3 – TC delle varie stazioni linfonodali. [Fonte: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases]

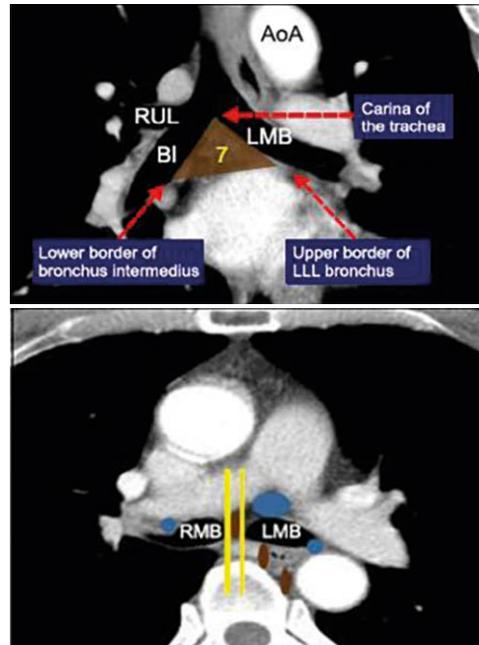
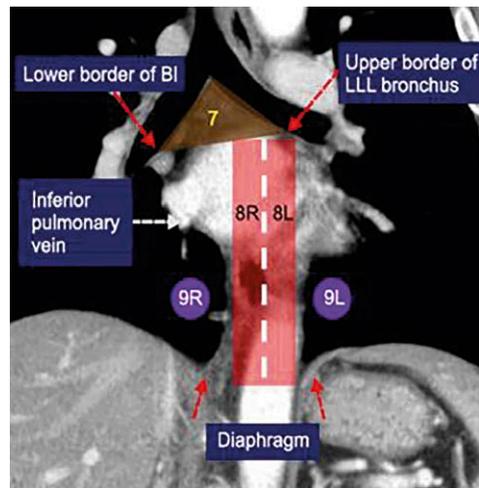


Figura 4 – TC delle varie stazioni linfonodali. [Fonte: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases]



Sono quindi linfonodi che si sviluppano intorno ai bronchi principali e confinano con i linfonodi della stazione 4 da cui è fondamentale distinguerli per discriminare tumori con N2 o N1 (Fig. 5).

Stazione 11: linfonodi che si sviluppano tra l'origine dei bronchi lobari.

7. Zona periferica: stazione 12, 13 e 14

Stazione 12: linfonodi adiacenti ai bronchi lobari.

Stazione 13: linfonodi adiacenti ai bronchi segmentali.

Stazione 14: linfonodi adiacenti ai bronchi sub segmentali.

3. EBUS lineare

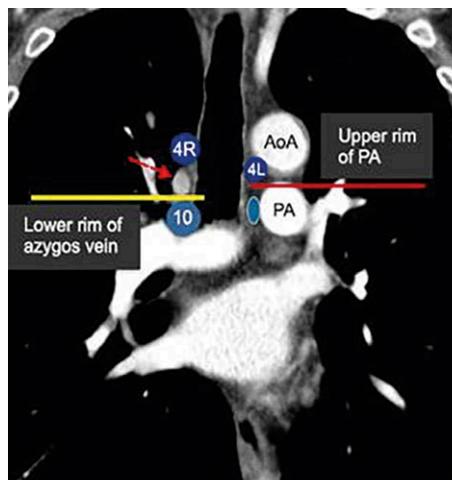
L'EBUS è uno strumento nato con lo scopo primario di permettere l'esecuzione di TBNA sotto diretto controllo ecografico (real-time EBUS-TBNA) sia di linfadenopatie mediastiniche che di patologie neoplastiche parenchimali a contatto con le vie aeree.

Innumerevoli lavori scientifici ne hanno dimostrato l'elevata resa diagnostica (compresa fra 89% e 96% a seconda delle casistiche) nonché la facilità di esecuzione, l'assenza di complicanze maggiori e i bassi costi di esecuzione, tali caratteristiche conferiscono alla metodica il ruolo di procedura di prima scelta nella stadiazione e/o diagnosi del tumore del polmone³. Gli strumenti prodotti (Olympus, Pentax, Fujinon) possiedono caratteristiche tecniche e strutturali sostanzialmente simili.

Diverso è invece il discorso riguardo il processore ecografico che fa la differenza in termini di risoluzione dell'immagine e di applicazione di sovra funzioni: i processori tradizionali (es. Olympus EU-C60 ed EU-ME1) sono stati superati da quelli di ultima generazione (es. Aloka e Hitachi) che offrono oltre alle funzioni base (fermo immagine, zoom, misurazioni dimensioni, doppler) ulteriori opzioni come il power-doppler, misurazione della circonferenza e del volume della lesione, l'elevata modulabilità delle frequenze, la centratura a più fuochi, nonché una risoluzione delle immagini più raffinata.

L'EBUS è costituito da un eco fibroscopio che utilizza tecnologia ibrida, con lunghezza variabile fra gli 86 cm dello strumento Pentax EB-1970UK e gli 89 cm dello strumento Olympus BF-UC 180F, essi sono tutti dotati di trasduttore ecografico convex posizionato all'estremità distale con una frequenza di base di 7,5 MHz, che si ritiene abbia il miglior equilibrio fra penetrazione e risoluzione, che può comunque, essere variata fra 5 MHz e 12MHz, a seconda dei processori ecografici. Il diametro esterno degli strumenti è di 6,3 mm, mentre i diametri del trasduttore convex distale variano da 6,9 mm di Olympus e di Fujinon EB-530-US ai 7,4 mm di Pentax. L'estremità prossimale (manipolo) è in tutto simile a quella di un normale fibrobroncoscopio essendo costituita dal pulsante di aspirazione, dall'ingresso del canale operativo e dalla leva per la regolazione dell'angolazione della punta che per tutti gli apparecchi è di 120° in up e 90° in down. Il sistema di visione ottica, che impiega in tutti gli strumenti una telecamera CCD posta distalmente e immediatamente prima dell'origine del trasduttore ecografico, ha un campo di visione varia-

Figura 5 – TC delle varie stazioni linfonodali.
[Fonte: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases]



bile fra gli 80° (strumento Olympus) e i 120° (strumento Fujinon) e un angolo di visione obliquo fra 10° e 45° (Fig. 6). Il trasduttore ecografico convess è invece costituito da una sonda curvilinea che scannerizza, con angolo variabile fra i 60° dello strumento Olympus e i 75° di quello Pentax, parallelamente all'asse del fibrobroncoscopio fino a una profondità massima variabile fra 50 mm (Olympus) e 100 mm (Pentax e Fujinon) a seconda del processore impiegato. L'immagine ecografica si crea per contatto diretto della sonda con la parete tracheo-bronchiale, in condizioni e/o sedi particolari il contatto viene facilitato gonfiando, con soluzione fisiologica, un apposito palloncino inseribile intorno alla sonda nella scanalatura posta alla base del trasduttore stesso fino ad avvolgerlo interamente, tale palloncino può essere gonfiato e sgonfiato a seconda delle necessità (Fig. 7). È importante sapere che, prima dell'uso, occorre accertarsi che all'interno del palloncino non restino bolle d'aria, eventualmente da rimuovere, le quali comprometterebbero la corretta trasmissione degli ultrasuoni. Infine, avendo come funzione primaria l'operatività, sono dotati di un canale operativo da 2,2 mm di calibro la cui estremità distale risulta inclinata in up di 20° rispetto all'asse del fibrobroncoscopio, in modo tale che la fuoriuscita dell'ago avvenga direttamente sotto il fascio di ultrasuoni e possa pertanto essere seguita in real-time non solo visivamente ma anche eco graficamente (Fig. 8).

Gli aghi disponibili sul mercato sono di diversi diametri, da 25 gauge, 22 gauge e 21 gauge, la punta può essere fenestrata o meno, tutti sono già montati all'interno di un catetere guida di teflon di 1,8 mm di diametro necessario per evitare danneggiamenti al canale operativo durante la sua introduzione. Inoltre ogni ago è corredato al suo interno di un mandrino flessibile estraibile che ha un ruolo di fondamentale importanza per il corretto campionamento tissutale. Il kit bioptico è infine completato da una siringa di aspirazione munita di rubinetto a due vie, che viene utilizzata per creare il vuoto durante la biopsia (Fig. 9).

Figura 6 – Broncoscopio flessibile.



Figura 7 – EBUS con palloncino.

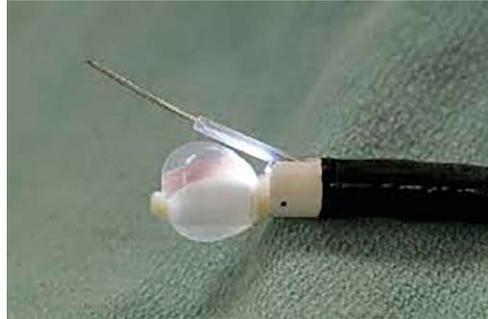


Figura 8 – Broncoscopio con ago per biopsia.



Figura 9 – EBUS.



Le descritte caratteristiche strutturali dell'EBUS devono essere considerate qualora ci si accinga a utilizzarlo poiché le dimensioni e soprattutto la morfologia della punta possono creare problemi di inserimento e di guida; la quasi totalità degli endoscopisti infatti non utilizza la via nasale per la difficoltà di passaggio dello strumento e il rischio di lesionare la mucosa, preferendo di conseguenza quella orale. Un primo momento critico nell'introduzione dello strumento può sorgere nel passaggio attraverso le corde vocali perché, come detto, l'angolo di visione risulta obliquo, anteriormente, rispetto all'asse del fibrobroncoscopio e non consente quindi una normale esposizione dell'*aditus ad laringem*.

La maggioranza degli operatori preferisce utilizzare vie d'accesso 'prestabilite' quali maschera laringea, l'intubazione oro-tracheale con tubo uguale o superiore al n. 8 o impiegando il broncoscopio rigido; ovviamente in questi casi è necessario disporre della presenza del medico anestesista al fine di effettuare una sedazione profonda in genere associando Remifentanyl in infusione a 0,1-0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ e Propofol a boli di 2 mg/kg o in infusione 0,5-1 mg/kg.

Quando ci si accinge a effettuare una TBNA con EBUS occorre innanzitutto montare il palloncino gonfiabile attorno alla sonda convex e quindi fissare l'ago da biopsia al broncoscopio regolandone, con l'apposito meccanismo, la sua fuoriuscita dal canale operativo: l'estremità del catetere deve essere appena visibile e non sovrapposta alla sonda ecografica; questa manovra ci garantirà di non lesionare accidentalmente il canale operativo durante le manovre di introduzione e fuoriuscita dell'ago e nel contemporaneamente di controllarne agevolmente, sotto guida ecografica, il percorso. L'ecoendoscopio viene introdotto nel paziente fino a raggiungere la sede da esaminare, la quale, individuata con o senza palloncino, verrà successivamente biopsiata. L'ago dovrà penetrare nella parete bronchiale con il mandrino represso all'interno dell'ago di circa 1 cm e raggiungere così l'interno della lesione; successivamente il mandrino verrà in un primo tempo introdotto completamente in modo da eliminare il materiale contaminante della parete bronchiale e successivamente estratto completamente per effettuare il campionamento. Questo avviene avvitando la siringa da aspirazione precaricata all'estremità prossimale dell'ago, ponendola poi in aspirazione mediante l'apertura del rubinetto; l'operatore effettuerà quindi la biopsia per caricamento del tessuto con un movimento di 'va e vieni'; come già detto la manovra avviene in real-time, sotto controllo ecografico a garanzia della sua sicurezza. Compiuta la biopsia e cessata l'aspirazione chiudendo il rubinetto della siringa, l'ago è estratto in toto dal canale operativo e si procede, quindi, alla raccolta del materiale prelevato strisciandolo su vetrino o spruzzandolo in Cytolyt o in formalina.

4. EUS lineare

Negli ultimi anni si sta manifestando un sempre maggior interesse nei confronti dello studio ecoendoscopico e della diagnostica mini-invasiva delle neoformazioni mediastiniche; tale necessità, che inizialmente sembrava essere risolta con la nascita e l'utilizzo dell'ecografia transbronchiale, è rimasta immutata nel caso dell'esame del mediastino medio, posteriore ed inferiore che risulta difficilmente accessibile alle biopsie percutanee transparietali (siano esse guidate dall'ecografia, dalla TAC o dalla risonanza magnetica nucleare) e talora anche all'EBUS, e che fin qui ha richiesto approcci chirurgici – mediastinoscopia, VATS – dispendiosi economicamente e più gravosi per il paziente^{4,5,6,7,8}. Dagli iniziali e ormai lontani tentativi di approccio endoscopico (1989) falliti sostanzialmente per l'inadeguatezza tecnica degli strumenti, si è compreso che la via transesofagea, da decenni utilizzata in campo gastroenterologico, sarebbe stata utile anche per lo studio del

mediastino. In questo senso, il ruolo dell'approccio endoscopico al mediastino attraverso l'EUS e quello del relativo campionamento ecoguidato (EUS-FNA) risultano oggi ben delineati e codificati; d'altra parte l'elaborazione di strumenti ecoendoscopici maggiormente perfezionati e dotati di sonde curvilinee in grado di scannerizzare parallelamente all'asse dell'endoscopio e quindi di guidare real-time la biopsia, ha fatto sì che l'EUS con sonda convex (CP-EUS) sia oggi da intendersi, nell'analisi del mediastino, come il naturale completamento del già descritto EBUS^{9,10,11}.

Va innanzitutto ricordato che storicamente e strutturalmente l'EUS è stato il percussore dell'EBUS ed è per questo che la sua tecnologia, pur con le dovute diversità legate alle diverse dimensioni e alla via di introduzione dello strumento, ricalca ampiamente quanto già riferito nel caso del EBUS. Inoltre, anche in questo caso, le caratteristiche tecniche degli strumenti oggi reperibili sul mercato (Fujinon, Pentax, Olympus) sono simili fra loro e le diversità, pur presenti, non influenzano, in ultima analisi, le indagini in modo significativo. Tutti i più recenti ecofibroendoscopi si presentano come strumenti dedicati operativi, che uniscono la capacità videoendoscopica attraverso la tecnologia ibrida a quella ecografica con trasduttore curvilineo convex posizionato all'estremità distale dello strumento e che sono dotati di ampio canale operativo attraverso il quale introdurre i dovuti, necessari accessori. Le dimensioni (lunghezza e calibro) dei vari strumenti sono sostanzialmente sovrapponibili; l'estremità prossimale (manipolo) risulta più complessa di quella dei fibroscopi in quanto presenta, come nei gastroscopi, le ghiera per la regolazione della punta up/down e in lateralizzazione destra/sinistra con le relative leve di bloccaggio, i pulsanti di aspirazione e di insufflazione di aria e la leva per l'elevazione della porzione distale del canale operativo (Fig. 10). Ciò comporta, anche per un endoscopista toracico esperto, un ovvio periodo di apprendimento presso un centro specializzato per familiarizzare con un diverso tipo di manualità necessaria per l'indagine. La componente ottica dello strumento utilizza una telecamera CCD posta in punta, prossimalmente al trasduttore ecografico, la quale ha un campo di visione variabile fra i 100° dello strumento Olympus e i 140° di quello Fujinon; tale differenza è però in parte compensata dal diverso angolo di visione (maggiore nel primo caso). A onor del vero, va sottolineato che, in campo pneumologico/toracico, la necessità di effettuare l'indagine sotto visione diretta appare di secondaria importanza, utile solo in caso in cui sia nota la presenza di stenosi o varici esofagee, così come risulta di scarsa rilevanza se non addirittura controproducente, per l'introduzione dello strumento e la visione eco-grafica, l'insufflazione del viscere (l'aria, infatti, non veicolerebbe adeguatamente gli US), che già di suo, presentando un lume virtuale, tende a collabire sull'endoscopio. Più interessante è invece analizzare la componente ecografica degli strumenti; fermo restando che la disponibilità delle frequenze utilizzabili varia a seconda del processore ecografico impiegato, quelle ottimali risultano essere fra 6 MHz e 7,5 MHz in quanto in grado di offrire una profondità di penetrazione degli US modulabile fra 30 e 100 mm associata a una buona immagine ecografica. Il trasduttore Olympus presenta in tal senso un campo di scannerizzazione decisamente superiore rispetto agli altri strumenti (140°-160° negli strumenti più utilizzati, che diventano 180° nel caso dell'ecoendoscopio di ultima generazione GF-UCT 180); questo maggior campo di visione ecografica risulta di fondamentale importanza nel visualizzare correttamente le lesioni di piccole dimensioni o situate in sedi difficili da raggiungere e nel facilitarne il campionamento.

L'immagine ecografica, come già detto, si genera attraverso il contatto diretto della sonda con la parete del viscere; è intuitivo comprendere come nel caso dell'esofago, che ha lume virtuale, non vi siano quei problemi di contatto che invece potrebbero verificarsi, in via teorica, nello stomaco o nel duodeno. Nella realtà, però, la mobilità dei visceri

(assente nelle vie aeree e qui invece ben evidente) permette di superare agevolmente tale problematica al punto che lo strumento, diversamente da quel che accade per l'EBUS, non è corredato di alcun palloncino gonfiabile. Essendo uno strumento con finalità diagnostiche, il CP-EUS possiede un canale operativo di ragguardevoli dimensioni (3,7-3,8 mm) la cui estremità distale, posta immediatamente prima del trasduttore ecografico, risulta inclinata in UP di 20° rispetto all'asse dello strumento; tramite l'apposita leva situata sul manipolo è possibile modificare ulteriormente tale inclinazione fino a un massimo di 45° nel caso dello strumento Olympus. Questa funzione è assai rilevante nel momento in cui si effettua la biopsia perché permette di compensare e opporsi al facile spostamento che può subire l'immagine ecografica a seguito dell'eccessiva mobilità del viscere. La possibilità di effettuare l'agoaspirazione/biopsia delle lesioni individuate, è resa possibile grazie alla disponibilità di un apposito ago metallico flessibile che può essere 'dedicato' (cioè proprio dello strumento) oppure 'universale' (vale a dire adattabile in lunghezza ai vari strumenti). Esso si presenta, nel suo kit, già montato all'interno di un catetere guida metallico; nel caso dell'ago dedicato il suo manipolo prossimale viene avvitato alla ghiera dell'estremità prossimale del canale operativo dell'endoscopio in modo tale che la sua estremità distale fuoriesca correttamente dal canale operativo (in genere fra 5 mm e 10 mm); il manipolo è dotato unicamente del meccanismo a coulisse che permette di regolare l'entità di fuoriuscita dell'ago stesso. Nel caso dell'ago universale invece, fermo restando la struttura metallica, il manipolo dispone di due sistemi di regolazione: quello per la fuoriuscita del catetere dal canale operativo e quello per la fuoriuscita dell'ago.

Figura 10 – Broncoscopi flessibili.



Prima dell'introduzione dello strumento nel paziente e dopo aver avvitato il manipolo all'apposita ghiera, deve essere regolata la fuoriuscita del catetere dal canale operativo e quindi fissata la sua posizione in modo che resti tale nei vari passaggi. Il calibro dell'ago varia fra i 22 gauge (es. Olympus NA-200H-8022) e i 19 gauge (es. Mediglobe GUS-01-21-019; Olympus NA-220H-8019), entrambi utilizzabili attraverso gli ampi canali operativi degli strumenti. L'ago, che ha una massima operatività fra 60 e 80 mm, è cavo e corredato di mandrino; in alcuni casi è fenestrato (Olympus NA-230H-8022). Recentemente è stato presentato un ago da aspirazione/biopsia da 22 gauge e da 19 gauge (EchoTip ProCore; Cook Medical), esternamente liscio, che presenta però l'estremità distale tagliente a becco di flauto; questa struttura nell'intenzione dei costruttori dovrebbe garantire maggiore dimensione ai campioni prelevati. Poco utilizzato in campo pneumologico, è presente da poco sul mercato anche un ago da 25 gauge (es. Olympus NA-220H-8025) da impiegarsi

per le biopsie pancreatiche con rese diagnostiche riferite interessanti. Come già descritto nel caso dell'EBUS, il kit bioptico è anche in questo caso corredato da una siringa di aspirazione dotata di rubinetto a 2 vie, utilizzata per creare il vuoto durante la biopsia.

L'esecuzione di un'ecoendoscopia per via transesofagea ricalca quella che si svolge durante una esofagogastrosopia tradizionale, pertanto prevede, quando possibile, il posizionamento del paziente in decubito supino sul fianco sinistro, fornendo un supplemento di ossigeno per via nasale e inserendo un boccaglio a livello del cavo orale. L'indagine può essere eseguita a paziente cosciente (eventualmente con l'ausilio di una blanda sedazione con Midazolam 2-4 mg e.v.) oppure in sedazione profonda (associando Remifentanyl e Propofol) grazie alla collaborazione con il medico anestesista. Oltre alle già descritte problematiche relative alla fattibilità dell'esame a livello ambulatoriale o non e in sala appositamente attrezzata, la scelta dipende, da un lato, dalla compliance del paziente e, dall'altro, dalla prevista durata o difficoltà dell'indagine. È consigliabile infatti ricorrere alla sedazione profonda ogni qualvolta la stadiazione mediastinica debba prendere in considerazione più sedi, o il campionamento richieda tempi lunghi, ovvero le sedi risultino difficili da approssicare.

Come avviene per una routinaria esofagogastroduodenoscopia, lo strumento viene introdotto per via orale con o senza visione endoscopica diretta, sollecitando il paziente, se cosciente, a deglutire per favorire la manovra; si fa quindi procedere lo strumento con un movimento ondulatorio fino a raggiungere la regione sottocardiale addominale, la quale viene individuata grazie al riscontro del parenchima epatico: è questo infatti il repere principale, iniziale, per l'endoscopista. Qualora sia necessario individuare lesioni addominali epatiche, pancreatiche o surrenaliche si proseguirà distalmente l'introduzione fino a riconoscere milza e reni; diversamente, per lo studio del torace e segnatamente del mediastino, dal descritto repere epatico si risalirà prossimalmente, ruotando lo strumento a destra e a sinistra, esplorando il distretto sovradiaframmatico fino ai vasi epiaortici, analizzandone l'anatomia e i rapporti con gli organi vicini. Va ricordato a tal proposito che l'esofago, diversamente dall'albero tracheobronchiale, è un organo mobile; questo comporta un elemento negativo, in quanto è più difficile mantenere fisso il bersaglio da biopsiare, ma anche un aspetto positivo perché offre la possibilità di raggiungere agevolmente anche neoformazioni non a diretto contatto con l'esofago (es. lesioni situate in pieno parenchima polmonare) o che abbiano, interposti, vasi o altri organi da evitare nel momento del prelievo. Raggiunta la lesione, il prelievo seguirà per sommi capi quanto descritto nel caso del CP-EBUS; si introdurrà cioè l'ago, con il mandrino leggermene represso, fissandolo poi all'endoscopio; l'ago verrà quindi spinto dentro la lesione aiutandosi, se è il caso, con l'elevatore, e successivamente il mandrino, dapprima inserito completamente per espellere materiale contaminante della parete esofagea, sarà completamente estratto. Si avviterà la siringa di aspirazione, precaricata, all'estremità prossimale dell'ago e, dopo l'apertura del rubinetto, si effettuerà la biopsia sotto controllo ecografico real-time per caricamento, agendo con movimento di 'va e vieni' sulla coulisse del manipolo. Infine, estratto l'ago e reinserito il mandrino si procederà al trattamento del materiale prelevato analogamente a quanto descritto nel caso dell'EBUS.

5. Anatomia ecografica transesofagea del mediastino

All'interno del lume esofageo non vi sono punti di repere per orientarsi. Pertanto, l'indagine con EUS viene guidata dalle immagini ecografiche e l'individuazione anatomica delle varie strutture si basa principalmente sui rapporti con le strutture cardiovascolari individuate ecograficamente.

L'ecoendoscopia viene introdotta attraverso la bocca (tramite l'utilizzo di un boccalo) e spinto dolcemente fino a visualizzare ecograficamente la parete gastrica e il lobo epatico sinistro che presenta cranialmente la vena epatica che confluisce nella vena cava inferiore. Se si procede in senso caudale, oltre il diaframma, all'interno del corpo dello stomaco, orientati posteriormente sulla sinistra è possibile individuare la milza, il rene di sinistra e immediatamente sopra il surrene di sinistra che, se patologico, può essere campionato con EUS-FNA. Procedendo invece prossimalmente al lobo epatico di sinistra, si identifica la vena cava inferiore che sfocia nell'atrio di destra, e fra esso e il fegato si può riconoscere il diaframma. È a questo livello che possono essere identificati i linfonodi della stazione 9 (del ligamento polmonare inferiore). Poco sopra, sempre procedendo verso la bocca, orientandosi posteriormente e verso destra si visualizzano la vena azygos e la colonna vertebrale, mentre posteriormente sulla sinistra si ha l'aorta discendente. Risalendo ancora, orientandosi anteriormente e lievemente sulla sinistra, si visualizzano il bulbo aortico con le valvole semilunari e con la valvola mitrale, l'atrio sinistro, l'arteria polmonare di destra alla sua origine, il ventricolo sinistro e l'aorta ascendente, linfonodi della stazione 8 (paraesofagei), quando visibili, sono situati lungo l'atrio sinistro. Sopra dell'atrio sinistro, si possono individuare i linfonodi della stazione 7 (sottocarenale) tra atrio sinistro, arteria polmonare di destra e aorta ascendente. Quando presenti, si possono visualizzare le linfadenopatie in sede 4L tra arteria polmonare di destra e aorta ascendente, e più lateralmente i linfonodi della stazione 5 (aorto-polmonare), separati dai 4L dal legamento aorto-polmonare. I linfonodi della stazione 6 (para-aortici) sono localizzati lateralmente all'aorta, ascendente e all'arco aortico, fra i piani passanti dai bordi superiori e inferiori dell'arco aortico. Anche la stazione 6 può avere un approccio con EUS-FNA, cioè un prelievo transaortico che deve essere unico, con un solo passaggio. Più difficile è la visualizzazione dei linfonodi paratracheale superiore sinistro (2L), e soprattutto dei paratracheale destro (2R e 4R), a causa dell'interposizione di aria della trachea e dei bronchi.

6. Stadiazione mediastinica

L'accurata valutazione del coinvolgimento linfonodale mediastinico in pazienti con sospetto e/o accertato cancro polmonare è importante non solo per determinare la prognosi della neoplasia, ma anche per impostare la più adeguata strategia terapeutica. La valutazione della scelta delle metodiche per lo studio del mediastino deve considerare un ampio spettro di fattori. Questi includono la sensibilità e la specificità del test, i falsi negativi e positivi, la morbilità della procedura, l'accessibilità del tumore o dei linfonodi sospetti, la necessità di anestesia generale, la disponibilità istituzionale della tecnologia e la presenza di medici qualificati. Oltre che con tecniche invasive, la stadiazione linfonodale mediastinica può essere effettuata anche con metodiche non invasive come la TAC, la risonanza magnetica, la tomografia a emissione di positroni (PET) e la TAC-PET. La sensibilità e la specificità della TAC per l'individuazione di metastasi linfonodali mediastiniche sono del 51% e dell'85% rispettivamente, evidenziando come questa metodica abbia una limitata capacità di diagnosticare o escludere metastasi mediastiniche. La sensibilità e la specificità della PET per identificare le metastasi mediastiniche sono del 74% e 85% rispettivamente. Anche se questi dati dimostrano come la PET sia più accurata della TAC, questa tecnologia rimane ancora fallibile per cui tutti i risultati 'PET positivi' richiedono poi una conferma citologica o istologica in modo da proporre al paziente l'opzione terapeutica più adeguata. Le tecniche di stadiazione invasive sono suddivise in procedure chirurgiche e non chirurgiche, tra le quali vi sono le tecniche endoscopiche e broncoscopiche. La stadia-

zione chirurgica comprende la mediastinoscopia, la mediastinotomia e la videotoracosopia assistita chirurgica (VATS). La mediastinoscopia è considerata il gold standard per la valutazione dei linfonodi mediastinici, ma come ogni intervento chirurgico, essa risulta costosa e richiede l'anestesia generale e una morbilità e mortalità associate, sebbene molto basse. Se la mediastinoscopia è ideale per la biopsia dei linfonodi delle stazioni 2, 3, 4 e 7, tuttavia risultano di solito inaccessibili le stazioni sottocarenali posteriori, quelle paraesofagee e del legamento polmonare e i linfonodi subaortici.

Lemaire *et al.* hanno riportato una percentuale di falsi negativi per metastasi linfonodali del 5,5% (56 su 1019) tra i pazienti con tumore polmonare sottoposti a resezione chirurgica. Il 57% di questi falsi negativi erano metastasi in linfonodi che normalmente non sono sottoposti a biopsia durante la mediastinoscopia cervicale (livelli 5, 6, 8 o 9)¹³. Per tutti i suddetti motivi l'EBUS trova la sua maggiore indicazione proprio nella stadiazione mediastinica nei pazienti con (sospetto) cancro del polmone. Una meta-analisi condotta su dodici studi in cui veniva utilizzato l'EBUS TBNA per la stadiazione mediastinica (49-60) ha dimostrato come tale procedura avesse una sensibilità del 93% (range 79-99%) una percentuale di falsi negativi del 9% (range 1-37%) e una specificità del 100%. Nel 2006, Herth *et al.* valutarono con EBUS-TBNA i pazienti con una diagnosi di tumore polmonare ma con mediastino radiograficamente normale⁵.

Questo studio, inaspettatamente ha dimostrato la presenza di metastasi mediastiniche del 17% dei casi (in linfonodi con un diametro che andava dai 5 ai 10 mm) e sottolineando come l'EBUS avesse evitato una toracotomia inutile in 1/6 pazienti. Successivamente un altro lavoro ha valutato l'accuratezza dell'EBUS-TBNA nella stadiazione del mediastino in pazienti con tumore polmonare senza linfadenopatie mediastiniche riscontrate con TAC torace e con nessuna attività PET rilevabile nel mediastino. In questo studio gli autori dimostrano una percentuale di metastasi linfonodali mediastiniche del 9%. La sensibilità, specificità e valore predittivo negativo sono stati dell'89%, 100% e 99%, rispettivamente. Infine in uno studio condotto in 105 pazienti con (sospetto) cancro del polmone e con linfadenopatie ilari e mediastiniche, l'EBUS-TBNA ha evitato la mediastinoscopia in 29 pazienti, la toracotomia in 8 pazienti, la VATS in 4 pazienti e l'agobiopsia polmonare TC-guidata in 9 pazienti per un totale del 48% di pazienti.

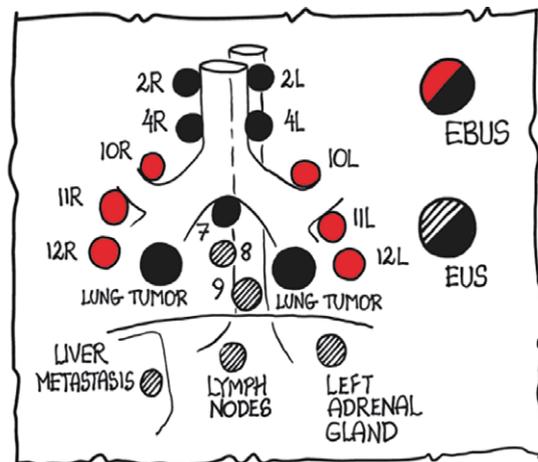
L'ausilio dell'EBUS-TBNA, si è dimostrato utile anche nell'analisi genetica molecolare del carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (es. ricerca delle EGFR e della mutazione del gene KRAS) per impostare poi la più adeguata strategia terapeutica per i pazienti in stadio III e IV. In uno studio è stato infatti dimostrato come tutte le mutazioni identificate nel materiale istologico del tumore polmonare primitivo fossero individuate anche nei campioni citologici. Pertanto l'analisi molecolare risulta attendibile anche se eseguita su agoaspirati con ago citologico nei pazienti con NSCLC. L'analisi genetica molecolare del NSCLC dovrebbe essere inclusa routinariamente nelle valutazioni dei prelievi citologici eseguiti con EBUS ed EUS¹⁴.

7. EBUS ed EUS: un approccio complementare

Per la valutazione delle lesioni mediastiniche, EBUS e EUS sono metodi complementari che permettono di raggiungere le varie stazioni linfonodali mediastiniche ed ilari. L'aggiunta dell'EUS alla procedura EBUS ci permette di campionare le stazioni linfonodali del mediastino inferiore, in casi selezionati la stazione n. 5 (finestra aorto-polmonare), il surrene di sinistra, le neoformazioni a livello del lobo sinistro del fegato e linfadenopatie del tripode celiaco. Quindi sommando le due procedure si può ottenere un duplice vantag-

gio, riuscire a biopsizzare un numero maggiore di stazioni linfonodali e poter biopsizzare con approccio differente (endoesofageo ed endobronchiale) diverse stazioni con lo scopo di migliorare la resa diagnostica (Fig. 11).

Figura 11 – Stazioni linfonodali reperibili con EUS o EBUS. [Fonte: *Journal of Thoracic Disease*]



Wallace e collaboratori hanno confrontato l'accuratezza diagnostica della TBNA standard, dell'EBUS-TBNA e dell'EUS-FNA per la stadiazione del mediastino nel NSCLC. Tali procedure sono state eseguite sequenzialmente nella stessa sessione endoscopica in 138 pazienti. La sensibilità della TBNA standard, del solo EBUS-TBNA, del solo EUS-FNA e della combinazione di EBUS ed EUS è stata rispettivamente 36%, 69%, 69% e 93%¹⁶.

Szlibowski e collaboratori hanno valutato la sensibilità dell'EBUS-TBNA, EUS-FNA e della procedura combinata EBUS-EUS in 120 pazienti con NSCLC e con linfonodi mediastinici di normali dimensioni ottenendo rispettivamente 46%, 50%, e 68%¹⁶.

Annema e collaboratori hanno condotto un trial randomizzato su 241 pazienti per confrontare la stadiazione chirurgica del mediastino con la stadiazione eseguita mediante l'approccio combinato EBUS-EUS seguito dalla stadiazione chirurgica.

La sensibilità dell'approccio combinato EBUS-EUS seguito dalla stadiazione chirurgica confrontato con la stadiazione mediante sola chirurgia è stata significativamente superiore 94% vs 79%, $P = .02$ ¹⁷.

8. Approccio combinato ecoendobronchiale ed ecoendoesofageo (EUS-B-FNA) per la diagnosi e la stadiazione del tumore polmonare

Diversi studi, quindi, hanno dimostrato che associando EBUS-TBNA e EUS-FNA in una singola seduta endoscopica per la stadiazione del mediastino si ottiene una accuratezza diagnostica superiore rispetto all'utilizzo di una sola delle metodiche menzionate¹⁷. Tuttavia in tali studi sono stati utilizzati entrambi gli strumenti ebus- broncoscopio ed EUS-endoscopio, che richiedono ovviamente costi elevati sia per l'acquisto che per la manutenzione oltre ad un training specifico per l'utilizzo di due differenti strumenti. Per semplificare tutto ciò, ma ottenere i medesimi benefici in termini di accuratezza diagnostica, molti studi scientifici hanno proposto l'utilizzo del solo EBUS-broncoscopio per eseguire biopsie sia attraverso la via aerea che attraverso la via digestiva.

Felix J.F. Herth ed altri hanno sottoposto 150 pazienti con linfonodi del mediastino aumentati di volume e sospetta o accertata diagnosi di NSCLC a stadiazione del mediastino mediante EBUS-TBNA e EUS-FNA utilizzando il solo ecobroncoscopio lineare (Figg. 12-13).

Figura 12 – Stazione 4L visione endobronchiale (a destra) ed endoesofagea (a sinistra). [Fonte: Elsevier]

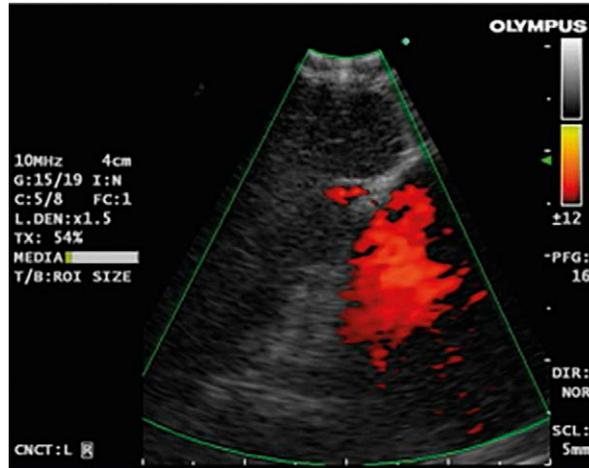
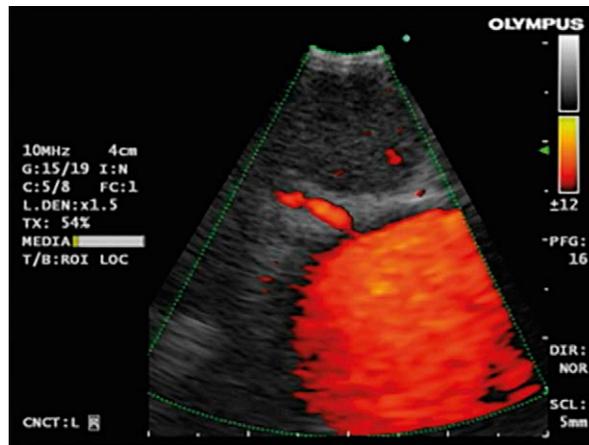


Figura 13 – Stazione 4L visione endobronchiale (a destra) ed endoesofagea (a sinistra). [Fonte: Elsevier]



Dopo aver indotto una sedazione o in alternativa un'anestesia generale è stato eseguito prima l'EBUS-TBNA secondo le modalità standard e successivamente, nella stessa seduta endoscopica un EUS-FNA. Il surrene di sinistra ed il lobo sinistro epatico non sono stati esaminati a causa della limitata lunghezza dello strumento rispetto ad un EUS tradizionale.

La procedura è stata completata senza complicanze in tutti i 150 pazienti. Di questi 139 (91%; 83 uomini, 56 donne; età media 57,6 anni) avevano un NSCLC e furono inclusi nell'analisi statistica.

Sono stati campionati 619 linfonodi, 229 con EUS-FNA e 390 con EBUS-TBNA. Le stazioni linfonodali biopsizzate sono state le 2, 4, 7, 10, 11, 8 e 9. La media di linfonodi biop-

siati con EUS ed EBUS per paziente è stata di 1.7 e 2.8 rispettivamente. Il diametro dei linfonodi campionati varia da 8 a 22 mm con una media di 17 mm (Tab. 1 e Fig. 14).

Tabella 1 – [Fonte: Elsevier]

Sampling Approach	Nodes Sampled, n. (%)	Sensitivity for Cancer Detection %	Specificity for Cancer Detection %	Negative Predictive Value %
Esophageal	229 (37)	89	100	82
Endobronchial	390 (63)	91	100	92
Combined	619 (100)	96	100	96

Figura 14 – Numero di pazienti sottoposti ad ago biopsia linfonodale per specifica stazione. [Fonte: Elsevier]

Lymph Node Station	Ultrasound Technique		
	EBUS	EUS	EBUS + EUS
2R	11	2	2
2l	8	13	8
4r	27	13	13
4l	22	21	21
7	34	34	34
10r	23	12	12
10l	14	13	13
8	0	28	0
9	0	15	0
N	139	139	103

L'EBUS-TBNA ha diagnosticato linfonodi metastatici in 65 pazienti (91%) e l'EUS-FNA in 63 pazienti (89%), mentre le due tecniche combinate hanno raggiunto una più alta percentuale di diagnosi, rilevando linfonodi metastatici in 68 pazienti (96%).

L'EBUS è risultato più sensibile rispetto all'EUS (92% vs 89%). L'accoppiata EBUS-EUS ha registrato la più alta sensibilità (96%) e il più alto valore predittivo negativo (96%)⁷.

Masahide Oki ed altri hanno sottoposto 150 pazienti con sospetto o già diagnosticato NSCLC potenzialmente operabile a EBUS-TBNA e EUS-FNA utilizzando un eco broncoscopio lineare ed un ago 22G. La procedura è stata eseguita previa anestesia locale con lidocaina e sedazione mediante infusione endovenosa di midazolam. È stato eseguito prima l'EBUS-TBNA ed immediatamente dopo l'EUS-FNA in una singola seduta endoscopica (Fig. 15 e Tab. 2).

Figura 15 – Algoritmo rappresentante lo studio eseguito. [Fonte: Elsevier]

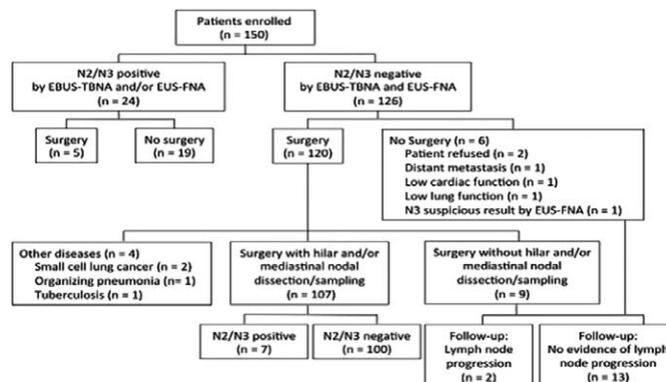


Tabella 2 – Stazioni linfonodali valutate con EBUS ed EUS. [Fonte: Elsevier]

Lymph node location	EBUS-TBNA (n)	EUS-FNA (n)
2R	12	0
2L	0	4
3p	1	3
4R	65	1
4L	56	66
5	0	2
7	77	79
8	0	5
10L	10	16
11R	20	0
11L	16	0
Total	257	176

L'EBUS-TBNA è stato eseguito su 257 linfonodi e l'EUS-FNA su 176 linfonodi. Dei 150 pazienti, 146 hanno avuto una diagnosi finale di NSCLC. Di questi 146 pazienti, 33 (23%) hanno avuto linfonodi mediastinici metastatici N2 e/o N3.

La sensibilità dell'EBUS-TBNA, EUS-FNA e dell'approccio combinato EBUS-TBNA e EUS-FNA è stata rispettivamente del 52%, 45% e 73%; il corrispondente valore predittivo negativo è stato 88%, 86% e 93%.

Due pazienti (1%) hanno sviluppato una tosse severa durante la procedura EBUS-TBNA, quindi non sono stati sottoposti alla successiva EUS-FNA. Non è stata registrata nessun'altra complicanza, incluso emorragie, mediastiniti o pneumotorace⁸.

Hwangbo e collaboratori hanno dimostrato l'efficacia dell'aggiunta dell'EUS-FNA mediante broncoscopio EBUS all'EBUS-TBNA nella stadiazione mediastinica del NSCLC. In 150 pazienti con cancro del polmone potenzialmente operabile fu eseguito EBUS-TBNA seguito da EUS-FNA in quei pazienti in cui i linfonodi da campionare erano inaccessibili o di difficoltoso accesso mediante il solo EBUS. La sensibilità, il valore predittivo negativo e l'accuratezza sono cresciuti rispettivamente da 84% a 91%, da 93% a 96% e da 95% a 97% e nessuna complicanza associata all'utilizzo dell'EUS fu rilevata nello studio¹⁸.

Quindi riassumendo la ragione per cui è più conveniente utilizzare un approccio combinato EUS-FNA e EBUS-TBNA è la possibilità di accedere alle stazioni linfonodali n. 8, n. 9 e in casi particolari alla stazione n. 5 (Fig. 16), inoltre, in alcune circostanze particolari permette di accedere alle stazioni 2L, 4L e 7 con maggior facilità rispetto a procedure che utilizzano il solo EBUS (Fig. 17) e tutto ciò con una spesa in termini di costi e di tempo sicuramente accettabile.

Figura 16 – Agoaspirato trans esofageo della stazione n. 5. A: immagine TC. B e C: Immagini ecografiche mediante EUS con ago in sede. [Fonte: Elsevier]

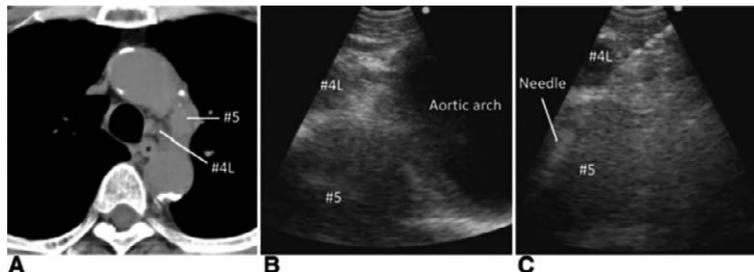
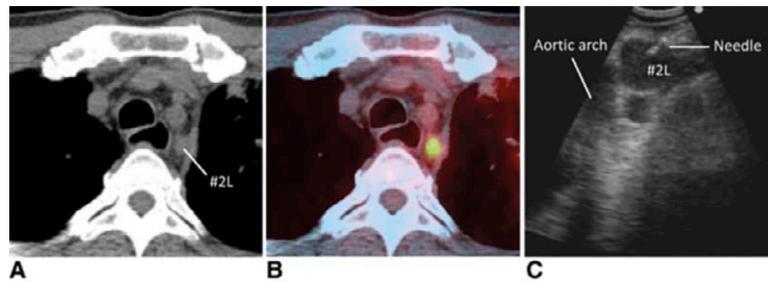


Figura 17 – Agoaspirato transesofageo della stazione 2L. A: immagine TC. B: immagine PET. C: immagine ecografica transesofagea con ago in sede. [Fonte: Elsevier]



9. La nostra esperienza nelle procedure EBUS e nell'approccio combinato EBUS-EUS con unico ecobroncoscopio

Da aprile a novembre 2015 sono stati eseguiti presso il nostro Istituto (Istituto Nazionale Tumori Milano) un totale di 13 EBUS. I 13 pazienti erano costituiti da 5 donne e 8 uomini con una età media di 65 anni.

Sono stati campionati 20 linfonodi in totale: 6 volte la stazione n. 7, 6 volte la stazione n. 4R, 2 volte la stazione n. 2R, 2 volte la stazione n. 4L, 2 volte la stazione n. 10R, 2 volte la stazione n. 10L.

Abbiamo ottenuto una sensibilità = 80%, specificità = 100% ed un valore predittivo negativo = 67%.

L'EUS-FNA mediante ecobroncoscopio è stato utilizzato nella stessa seduta endoscopica in 2 casi: nel primo dopo aver eseguito EBUS della stazione n. 7 in un paziente con sospetta recidiva di NSCLC precedentemente trattato con chemio e radioterapia polmonare. I prelievi sono risultati entrambi negativi, ma la successiva agobiopsia trans parietale della lesione polmonare ha dato diagnosi di carcinoma squamoso del polmone.

Nel secondo caso è stato utilizzato l'EUS-FNA per campionare la stazione 4L già biopsizzata mediante EBUS in un paziente che aveva evidenza TC e PET di lesione polmonare dx e linfadenopatie mediastiniche, quindi con lo scopo di escludere un potenziale N3. I prelievi EBUS + EUS sono risultati negativi e quindi il paziente è stato considerato un N2.

Quindi anche nella nostra modesta esperienza abbiamo utilizzato l'EUS nella stadiazione del mediastino per potenziare l'accuratezza diagnostica dell'EBUS, ciò utilizzando un unico strumento (l'ecobroncoscopio) che ci ha garantito risparmio di tempo, di costi ed anche una maggiore abilità di manovra.

Bibliografia

- 1 Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S. *et al.* (2015) Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy*. Jun; XLVII (6), c1.
- 2 Kim J.H., van Beek E.J., Murchison J.T. *et al.* (2015) The International Association for the Study of Lung Cancer Lymph Node Map: A Radiologic Atlas and Review. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. Jul; LXXVIII (3), 180-189.

- 3 Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A. *et al.* (2013) Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. May; CXLIII (5 Suppl), e211S-50S.
- 4 De Leyn P., Dooms C., Kuzdzal J., Lardinois D., Passlick B., Rami-Porta R., Turna A., Van Schil P., Venuta F., Waller D., Weder W., Zielinski M. (2014) Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines. *Transl Lung Cancer Res*. Aug; III (4), 225-233.
- 5 Herth F.J., Ernst A., Eberhardt R., Vilmann P., Dienemann H., Krasnik M. (2006) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically normal mediastinum. *Eur Respir J*. Nov; XXVIII (5), 910-914.
- 6 Yasufuku K., Chiyo M., Sekine Y., *et al.* (2004) Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest*. Jul CXXXVI (1), 122-128.
- 7 Herth F.J., Krasnik M., Kahn N., Eberhardt R., Ernst A. (2010) Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer. *Chest*. Oct; CXXXVIII (4),790-794
- 8 Oki M., Saka H., Ando M., *et al.* (2014) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Are two better than one in mediastinal staging of non-small cell lung cancer? *J Thorac Cardiovasc Surg*. Oct; CXLVIII (4), 1169-1177
- 9 Herth F.J., Eberhardt R., Krasnik M., Ernst A. (2008) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. *Chest*. Apr; CXXXIII (4), 887-891.
- 10 Yasufuku K., Chiyo M., Koh E., Moriya Y., Iyoda A., Sekine Y., Shibuya K., Iizasa T., Fujisawa T. (2005) Endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer. *Lung Cancer*. Dec; L (3), 347-354.
- 11 Dietrich C.F., Annema J.T., Clementsen P., Cui X.W., Borst M.M., Janssen C. (2015) Ultrasound techniques in the evaluation of the mediastinum, part I: endoscopic ultrasound (EUS), endobronchial ultrasound (EBUS) and transcutaneous mediastinal ultrasound (TMUS), introduction into ultrasound techniques. *J Thorac Dis*. Sep; VII (9), E311-325.
- 12 Ceron L., Poletti V. (2014) *Ecoendoscopia Toracica*. Roma: Edizioni Minerva.
- 13 Lemaire A., Nikolic I., Petersen T., Haney J.C., Toloza E.M., Harpole D.H. Jr, D'Amico T.A., Burfeind W.R. (2006) Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg*. Oct; LXXXII (4), 1185-1189; discussion 1189-1190.
- 14 van Eijk R., Licht J., Schrupf M., *et al.* (2011) Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PLoS One*. Mar VI (3), e17791.
- 15 Wallace M.B., Pascual J.M., Raimondo M., Woodward T.A., McComb B.L., Crook J.E. *et al.* (2008) Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA*. CCXCIX, 540-546.
- 16 Szlubowski A., Zielinski M., Soja J., *et al.* (2010) Acombined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lungcancer staging – a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXXXVII, 1175-1179.
- 17 Annema J.T., van Meerbeeck J.P., Rintoul R.C., *et al.* (2010) Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. CCCIV, 2245-2252.

- 18 Hwangbo B., Lee G.K., Lee H.S., Lim K.Y., Lee S.H., Kim H.Y. *et al.* (2010) Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer. *Chest*. CXXXVIII, 795-802.

La fibrobroncoscopia nello svezzamento dalla cannula tracheostomica

*Barbara Lanini, Barbara Binazzi, Isabella Romagnoli, Claudia Coli, Ilenia Presi, Emanuele Vulpio, Carla Castellani, Ariela Tofani, Francesco Gigliotti, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

I.1 La tracheotomia: definizione e indicazioni

La tracheotomia è l'apertura temporanea della parete tracheale e della cute, a livello del 2°-4° anello cartilagineo con conseguente comunicazione tra la trachea e l'ambiente esterno, atta a garantire il passaggio dell'aria, by-passando le vie aeree superiori.⁴

La tracheotomia con l'inserimento della cannula tracheostomica trovano indicazione nella fase acuta della grave insufficienza respiratoria che può insorgere quale complicanza delle più svariate patologie non solo a carico dell'apparato respiratorio ma anche a carico di qualsiasi altro sistema. La tracheotomia favorisce la ventilazione meccanica ed il suo svezzamento, riduce lo spazio morto e le resistenze, diminuisce i tempi di intubazione, controlla il rischio di inalazione, favorisce la gestione delle secrezioni bronchiali e assicura la pervietà delle vie aeree.

La tracheotomia è una delle procedure più frequentemente utilizzate in terapia intensiva. Circa il 10% dei pazienti degenti in terapia intensiva necessitano di più di 3 giorni di ventilazione meccanica e per questo sono candidati alla tracheotomia⁴. Inoltre, negli ultimi anni lo sviluppo di nuove tecniche chirurgiche minimamente invasive ha permesso di semplificare ed eseguire in sicurezza la tracheotomia al letto del paziente. Lo sviluppo tecnico in questo settore è stato guidato dalla crescente necessità di eseguire tracheotomie. Un recente studio pubblicato dall'Associazione italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO)¹ ha raccolto l'esperienza di 22 unità italiane di terapia intensiva respiratoria (RICU). Dalla valutazione di oltre 800 pazienti tracheostomizzati ricoverati in RICU nel 2006 il 68% è stato dimesso senza poter procedere alla decannulazione; tra questi il 27% era stato comunque svezzato dall'assistenza ventilatoria. Nel restante 41% la decisione della decannulazione era stata posticipata a causa della presenza di grave comorbidità e dell'età avanzata (> 70 anni). La crescente casistica di

* B. Lanini, B. Binazzi, I. Romagnoli, C. Coli, I. Presi, E. Vulpio, C. Castellani, A. Tofani, F. Gigliotti: Fondazione Don Carlo Gnocchi di Firenze. Lorenzo Corbetta è direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica- AOU Careggi Firenze.

pazienti portatori di cannula tracheostomica rende indispensabile la definizione di protocolli di decannulazione condivisi. Mentre in passato la presenza della cannula tracheostomica era una controindicazione al trasferimento nelle strutture riabilitative, la crescente casistica di pazienti tracheostomizzati anziani o portatori di complesse comorbidità, ha reso lo svezamento difficoltoso dalla cannula una precisa indicazione all'intervento riabilitativo.

1.2 Modificazioni fisiologiche dopo tracheotomia

Nonostante gli evidenti vantaggi nelle fasi acute di malattia, la permanenza in sede della cannula tracheostomica genera una serie di complicanze che sono di fondamentale importanza nella gestione clinica del paziente. La presenza della cannula tracheostomica induce per il paziente non soltanto importanti limitazioni sociali per la necessità di assistenza e l'ostacolo alla fonazione, ma anche grave complicanze cliniche infettive, deglutologiche e respiratorie.

La presenza della cannula tracheostomica rende il paziente dipende da altri ed ostacola la fonazione. Questo comporta un significativo peggioramento della qualità della vita ed è frequentemente causa di ansia e depressione che possono prolungare i tempi di degenza ed incrementare le complicanze².

La presenza della cannula tracheostomica aumenta la probabilità di infezioni. Normalmente le alte vie aeree giocano un ruolo fondamentale nel processo di umidificazione e riscaldamento dell'aria inspirata. Nei pazienti tracheostomizzati invece l'aria accede direttamente all'albero tracheobronchiale. In assenza di una adeguata umidificazione, l'epitelio della trachea è coinvolto in un graduale processo infiammatorio che esita in una metaplasia squamosa, altera la funzione ciliare ed incrementa il rischio di infezioni respiratorie⁵.

La presenza della cannula tracheostomica riduce, soprattutto se cuffiata, il normale movimento d'innalzamento della laringe e crea una compressione sull'esofago attraverso la pars membranacea della trachea, complicando la dinamica della deglutizione. Tale effetto è direttamente proporzionale alle dimensioni della cannula tracheostomica. La presenza della cannula inoltre causa alterazioni della sensibilità della laringe con conseguente perdita del riflesso sfinterico della glottide che protegge da eventuali inalazioni. La frequenza di alterazioni della deglutizione in pazienti portatori di cannula tracheostomica varia dal 50% al 83% a seconda dei metodi utilizzati per la diagnosi di disfagia⁶.

Dal punto di vista respiratorio inoltre molteplici sono le implicazioni fisiologiche dopo tracheotomia. Anche se teoricamente la tracheostomia riduce la resistenza al flusso aereo bypassando le alte vie respiratorie, i dati della letteratura^{7,8} dimostrano il contrario. La presenza della cannula tracheostomica, durante il respiro spontaneo, riduce il calibro delle vie aeree, aumentando la resistenza al flusso e di conseguenza incrementando il lavoro respiratorio. L'utilizzo di cannula di piccolo diametro infatti è in grado di indurre un incremento dello sforzo del diaframma, una riduzione del volume corrente ed un aumento della pressione positiva di fine espirazione intrinseca^{9,10}.

Queste alterazioni fisiologiche permettono di comprendere come, in corso di svezamento, una cannula di piccolo calibro possa da un lato facilitare sul versante deglutologico, ma dall'altro mettere invece in difficoltà il paziente dal punto di vista respiratorio.

1.3 Complicanze tardive della cannula tracheostomica

La presenza della cannula tracheostomica, quale corpo estraneo in trachea è in grado di generare complicanze anche indipendentemente dalla sua erronea gestione, dalla scelta

sbagliata del calibro o del modello e dalla prolungata permanenza in sede¹¹.

La cannula tracheostomica è in grado di provocare un processo infiammatorio locale che può esitare in tosse persistente, incremento delle secrezioni e alterazioni della mucosa. Le alterazioni tracheali locoregionali posso iniziare come semplice edema della mucosa e comportare la formazione di tessuto di granulazione soffice e vascolarizzato che dopo evoluzione in fibrosi può arrivare fino alla stenosi della trachea.

Le stenosi tracheali più frequentemente si presentano a livello dello stoma, sopra lo stoma ma al disotto del piano glottico, a livello della cuffia o in corrispondenza dell'estremità finale della cannula. Le *stenosi stomali* si sviluppano secondariamente ad infezioni batteriche e condriti, che causano debolezza della parete anteriore e laterale della trachea. Il tessuto di granulazione in questa sede può essere causa di sanguinamento o difficoltà di reinserimento al momento della sostituzione della cannula tracheostomica. Inoltre la formazione di tessuto di granulazione può occludere la fenestrazione della cannula ed essere motivo di difficile svezzamento dalla cannula. I fattori di rischio associati alle stenosi a livello dello stoma sono la sepsi, le infezioni dello stoma, l'ipotensione, l'età avanzata, il sesso maschile, la terapia steroidea, l'eccessivo calibro della cannula o l'eccessivo movimento della cannula al quale può conseguire irritazione meccanica della parete, prolungata permanenza in sede della cannula ed eccessiva incisione della cartilagine durante confezionamento della tracheostomia. Le *stenosi soprastomali* si presentano frequentemente come complicanze della tracheostomia dilatativa percutanea¹²⁻¹⁴, meno frequenti invece nelle tracheostomie secondo Ciaglia¹⁵. Le *stenosi a livello della cuffia* sono secondarie al danno da ischemia sulla mucosa tracheale. Questo avviene quando la pressione della cuffia supera la pressione di perfusione dei capillari della parete tracheale. Ad una prolungata ischemia possono conseguire ulcerazioni della mucosa, condriti, e necrosi cartilaginee che portano alla formazione di tessuto di granulazione. Questo processo viene aggravato dalla presenza di reflusso gastroesofageo e secrezioni. L'incidenza di queste stenosi si è significativamente ridotta dopo introduzione delle cuffie ad alto volume a bassa pressione. Infine le stenosi possono comparire al livello dell'*estremità distale della cannula*. La punta della cannula può lesionare la parete posteriore o anteriore della trachea se le sue dimensioni non sono appropriate alla dimensione collo del paziente. Una lesione della pars membranacea della trachea può esitare in stenosi o in fistola tracheo-esofagea.

Le stenosi tracheali possono essere del tutto asintomatiche fino a quando il lume tracheale non è ridotto del 50-75%. Le manifestazioni iniziali possono essere tosse ingravescente e difficoltà ad eliminare le secrezioni, dispnea da sforzo o stridore. Da ricordare che tale sintomatologia può insorgere anche a distanza di settimane dalla rimozione della cannula tracheostomica¹⁶.

Più raramente la distruzione della parete tracheale può generare: 1) *tracheomalacia* alla quale consegue collasso tracheale durante l'espiazione con limitazione al flusso espiratorio, ristagno delle secrezioni e possibile compressione tracheale ab estrinseco per perdita del supporto cartilagineo; 2) *fistole tra trachea ed arteria anonima*; 3) *fistole tracheo-esofagee*, più frequenti nei pazienti che mantengono a lungo la cannula cuffiata in presenza di un sondino nasogastrico. Queste ultime complicanze seppur più rare rispetto alla stenosi tracheale sono associate ad una più elevata mortalità¹¹.

Infine distalmente in trachea, non infrequente è il rilievo di lesioni conseguenti all'inserimento e alla presenza del tubo endotracheale che ha preceduto la cannula tracheostomica e, anche a livello della carena, lesioni sanguinamenti provocate dai sondini per aspirazione.

Vista la rilevanza clinica delle complicanze tardive della cannula tracheostomica, tutti i pazienti che vengono svezzati dalla ventilazione meccanica grazie al confezionamento

della tracheotomia, dovrebbero essere decannulati precocemente.

Nel tentativo di evitare le suddette complicanze tardive, non appena il paziente è in grado di respirare autonomamente, il primo obiettivo del programma riabilitativo include pertanto la rimozione in sicurezza della cannula tracheostomica.

1.4 Modificazioni fisiologiche dopo decannulazione

Mentre la letteratura scientifica descrive nel dettaglio gli effetti della tracheotomia sulla fisiologia del paziente, scarsi sono i dati relativi alla meccanica respiratoria dopo decannulazione^{17,18}. La decannulazione può incrementare o ridurre le resistenze delle vie aeree in modo diverso da caso a caso e questo sembra dipendere soprattutto dalla morfologia delle alte vie aeree. Ne consegue che la valutazione endoscopica delle alte vie aeree dovrebbe rivestire un ruolo cardine nella valutazione del paziente da decannulare. Fino ad oggi invece pochi sono gli studi in letteratura che raccomandano la valutazione fibrobroncoscopica prima della decannulazione^{2,19}.

1.5 Svezamento dalla cannula tracheostomica

Fino ad oggi non è presente in letteratura un unanime consenso su quali debbano essere i criteri che il clinico deve considerare per procedere alla decannulazione di un paziente.

Negli studi presenti in letteratura^{6,19-22}, svariati sono i criteri impiegati per la scelta e soprattutto imprecisato è il peso da attribuire a ciascun criterio. In linea generale i criteri impiegati come indicatori di possibile decannulazione sono:

- risoluzione della causa che ha portato alla tracheostomia;
- respiro spontaneo in assenza di significativa acidosi respiratoria;
- SaO₂ > 90% nelle precedenti 24 ore anche in ossigenoterapia a bassi flussi;
- tosse efficace (Massima Pressione Espiratoria misurata alla bocca, MEP ≥ 40 cmH₂O, picco di flusso durante tosse, PCF ≥ 160 L/min);
- capacità di deglutire le proprie secrezioni (normale riflesso faringeo);
- adeguato stato nutrizionale anche con supporto nutrizionale artificiale;
- buona pervietà delle vie aeree superiori;
- assenza di gravi infezioni respiratorie;
- stabilità clinica (emodinamica e metabolica);
- stabilità neurologica (assenza di disturbi psichiatrici, assenza di sedazione, adeguato livello di coscienza);
- capacità di tollerare la cannula tracheostomica scuffiata e chiusa con tappo per almeno 48 ore.

Prima di arrivare alla decannulazione il paziente necessita pertanto di una valutazione clinica completa che prenda in considerazione tutti i suddetti aspetti. Nella pratica clinica, frequentemente un medico, diverso da quello che ha deciso di tracheostomizzare il paziente, si trova a dover decidere quando rimuovere la cannula tracheostomica seguendo la propria personale esperienza e la propria specifica professionalità (rianimatore, pneumologo, fisiatra, internista).

Mediante una attenta revisione critica della letteratura, recentemente, Santus P. et al.² hanno proposto uno score clinico in grado di predire il successo della decannulazione. Gli autori concludono che i principali determinanti il successo della decannulazione sono l'efficacia della tosse e la capacità di tollerare la cannula tracheostomica scuffiata e chiusa

con tappo. Tra i 10 lavori della letteratura analizzati nella review, soltanto uno¹⁹ considera l'assenza di stenosi tracheali valutate mediante FBS come outcome primario per la decannulazione. Inoltre soltanto un secondo studio¹, tra i 10 valutati, ha utilizzato la FBS ottica come controllo prima della decannulazione. Negli altri otto studi analizzati nella revisione, la valutazione fibrobroncoscopica non viene presa in considerazione. Gli autori pertanto hanno incluso la FBS tra i criteri minori nella valutazione della possibilità di rimuovere la cannula tracheostomica insieme agli scambi gassosi del paziente, il livello di coscienza e lo stato neurologico, l'età, la capacità di deglutire, la quantità e la qualità delle secrezioni, l'indicazione alla tracheostomia, le comorbidità. Lo score quantitativo e semi-quantitativo formulato nella review per aiutare il clinico nella scelta della decannulazione necessita allo stato attuale di validazione clinica.

Un'altrettanto recente review italiana discute i metodi di valutazione della disfagia nel contesto dei protocolli di decannulazione⁶. Secondo gli autori la FBS per la valutazione della pervietà delle vie aeree è uno dei tre aspetti fondamentali da valutare prima della decannulazione insieme all'efficacia della tosse e alla capacità del paziente di gestire le proprie secrezioni e di deglutire. Gli autori propongono un protocollo di svezzamento che combina la valutazione della funzione respiratoria con quella deglutitoria utilizzando criteri del tutto sovrapponibili a quelli sopraelencati. Gli autori forniscono inoltre dettagli sulla modalità di valutazione della disfagia e sulle conseguenti indicazioni alla decannulazione. La valutazione della disfagia comprende l'anamnesi mirata del paziente, la valutazione dei fattori di rischio quali lo stato di coscienza e la postura ed un esame obiettivo specifico per la valutazione della motilità della bocca, della lingua e del volto. Inoltre la valutazione della gestione delle secrezioni viene eseguita mediante scuffiatura della cannula e monitoraggio della SaO₂ e dei sintomi. In caso di mantenimento di una adeguata SaO₂ in assenza di tosse o segni di distress respiratorio, viene eseguito *test con blu di metilene*. Dopo aver colorato in prima istanza la saliva e successivamente somministrando boli omogenei, solidi e liquidi marcati col blu, l'inalazione del colorante blu nelle vie aeree viene testata mediante aspirazione dalla cannula tracheostomica. Se la disfagia diagnosticata è risolvibile in poco tempo e la presenza della cannula tracheostomica è utile per gli obiettivi riabilitativi del paziente, la decannulazione viene posticipata. Se la disfagia è grave e non può essere risolta in uno o due mesi, il paziente può essere decannulato, l'alimentazione per bocca deve essere esclusa ed il paziente deve essere alimentato per via enterale tramite gastrostomia.

Una volta valutato l'aspetto deglutologico, se il paziente supera il test di scuffiatura e quello con blu di metilene, viene applicato un tappo sulla cannula scuffiata per ripristinare un esclusivo passaggio di aria attraverso le alte vie respiratorie e le corde vocali. Poiché tale passaggio implica un importante incremento del carico di lavoro resistivo sul sistema respiratorio, questa tappa può essere anticipata dal posizionamento di una valvola fonatoria. Questa aprendosi in inspirazione permette l'ingresso di aria attraverso la cannula tracheostomica senza incrementare il carico di lavoro sul sistema respiratorio e chiudendosi in espirazione consente all'aria di attraversare le corde vocali e permette la fonazione. Lo svezzamento dalla cannula tracheostomica pertanto viene eseguito applicando per tempi crescenti il tappo o, se non tollerato, prima la valvola fonatoria e successivamente il tappo. Quando il paziente è in grado di mantenere la cannula scuffiata con tappo per 48 ore consecutive senza necessità di essere broncoaspirato, può essere proposta la decannulazione. Questo è quanto viene consigliato dalla società italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER) dopo una Consensus Conference sulla buona pratica nella riabilitazione ad elevata intensità dei pazienti affetti da grave cerebro lesione acquisita. In tale documento viene raccomandata la FBS prima della decannulazione per escludere stenosi

tracheali o fistole tracheo-esofagee e valutare la motilità cordale²³⁻²⁴.

2. Scopi

Nel presente studio retrospettivo abbiamo valutato il ruolo della FBS nel processo di svezzamento dalla cannula tracheostomica all'interno di un programma riabilitativo multidisciplinare in pazienti affetti da GCA trasferiti in riabilitazione ad elevata intensità provenienti da unità di terapia intensiva dove non era stato possibile lo svezzamento dalla cannula tracheostomica. Abbiamo analizzato la percentuale di successo nella decannulazione, le complicanze della tracheotomia e la loro gestione.

3. Materiali e metodi

Abbiamo valutato 129 pazienti affetti da GCA ricoverati dal settembre 2012 al dicembre 2014 in riabilitazione ad elevata intensità trasferiti da unità terapia intensiva dove erano stati sottoposti a tracheotomia. In figura 1 sono riportate le diagnosi di accesso in riabilitazione. I pazienti era stabili dal punto di vista clinico, emodinamico e metabolico, non erano sottoposti a sedazione e in respiro spontaneo mantenevano buoni scambi gassosi in aria ambiente o con bassi flussi di ossigenoterapia.

Ogni paziente è stato sottoposto ad un trattamento riabilitativo multidisciplinare di tipo neuromotorio, logopedico e respiratorio. Lo svezzamento dalla cannula tracheostomica è stato eseguito secondo il protocollo condiviso dalla SIMFER²³⁻²⁴ (Fig. 2).

Quando le capacità di collaborazione e coordinazione lo permettevano veniva inoltre eseguita una valutazione del picco di flusso durante tosse (PCF) misurato alla bocca con cannula tracheostomica scuffiata con tappo²⁵.

Tutti i pazienti eseguivano almeno una valutazione FBS: *sempre* al primo cambio cannula in riabilitazione (necessario al massimo ogni 40 giorni) e *sempre*

Figura 1 – Negli istogrammi sono mostrate le diagnosi di ammissione in riabilitazione nell'intero gruppo di studio. In rosso è rappresentata la percentuale di pazienti nei quali non è stato possibile giungere alla decannulazione, in blu è mostrata la percentuale dei pazienti decannulati. Altro: tutte le diagnosi non comprese negli altri gruppi (coma da intossicazione da monossido di carbonio, coma conseguenti a gravi stati settici o grave insufficienza respiratoria complicante legionellosi).

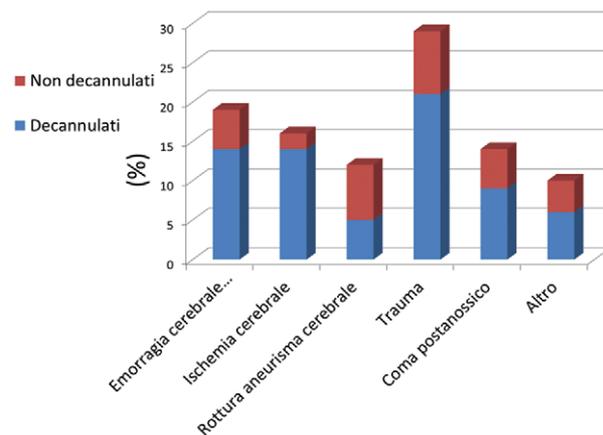
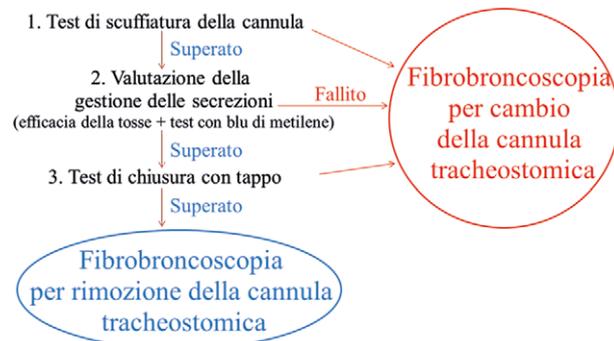


Figura 2 – Valutazioni cliniche per la rimozione della cannula tracheostomica^{6,23-24}.



durante la rimozione della cannula tracheostomica (Fig. 2). La FBS veniva inoltre eseguita ogni qualvolta il protocollo di svezzamento dalla cannula non poteva procedere al fine di identificare il motivo del mancato svezzamento e risolverlo mediante terapia medica nel caso di edema sopra o sottoglottico o mediante scelta di una cannula di diverso calibro o tipo nel caso di rilievo di granulazioni non stenosanti. Nel caso di granulazioni di grandi dimensioni occupanti più del 50% del lume tracheale veniva invece posta indicazione alla rimozione mediante laser in broncoscopia rigida.

Lo svezzamento iniziava con il test di scuffiatura della cannula tracheostomica, proseguiva con la valutazione della gestione delle secrezioni mediante marcatura delle secrezioni con blu di metilene e terminava col test di chiusura con tappo (Fig. 2). Dopo scuffiatura veniva valutata l'insorgenza di tosse, desaturazione o distress respiratorio (dispnea, incremento della frequenza respiratoria, uso dei muscoli accessori). Se nessuno dei suddetti sintomi era presente venivano colorate le secrezioni orali con blu di metilene⁶ e, dopo deglutizione volontaria o spontanea, veniva eseguita aspirazione tracheale con sondino attraverso la cannula nell'immediato, dopo 30 minuti e a distanza di 4 ore. Se il test risultava negativo per aspirazione di blu dalla cannula, il paziente veniva lasciato scuffiato per tempi progressivamente crescenti durante il giorno ed il test veniva ripetuto per tre giorni consecutivi. Non appena il paziente era in grado di tollerare la cannula scuffiata per 24 ore al giorno per almeno 48 ore, si procedeva al test di chiusura con tappo. La cannula tracheostomica scuffiata veniva chiusa con tappo e in caso di assenza di desaturazione o segni di distress respiratorio la cannula veniva mantenuta chiusa con tappo per tempi progressivamente crescenti. Quando il paziente aveva tollerato la chiusura con tappo della cannula per 24 ore al giorno per almeno 48 ore consecutive, veniva proposta la decannulazione sotto controllo fibrobroncoscopico²³⁻²⁴.

4. Risultati

Dopo valutazione dell'efficacia della tosse, della deglutizione, della capacità di tollerare la cannula chiusa con tappo (criteri clinici: Fig. 3), sotto guida fibrobroncoscopica, è stata rimossa la cannula in 91 pazienti (70%). Nel 30% dei pazienti non è stato possibile rimuovere la cannula. Le cause della mancata decannulazione sono riportati in figura 4. In nessun paziente la mancata rimozione della cannula tracheostomica è stata causata da complicanze tracheali. Nessun paziente ha richiesto riapertura della tracheostomia nel periodo di studio analizzato.

È stato possibile eseguire una valutazione del PCF soltanto in 29 pazienti su 129 (22%). Nei restanti pazienti la manovra non era eseguibile per la mancanza di coordinazione, per incapacità a tenere in bocca il boccaglio o per incapacità all'esecuzione volontaria della manovra. Nei pazienti valutati il picco flusso è risultato in media di 237 L/min (DS 115 L/min); in particolare soltanto 6 pazienti hanno mostrato un picco di flusso < 160 L/min e soltanto in un soggetto con PCF 55 L/min la misura del PCF è stata utile per decidere di non procedere alla decannulazione.

In 51 pazienti (39%) sono stati osservati granulomi tracheali pericannula che in 7 casi (stenosi > 50%) hanno richiesto trattamento laser, mentre i restanti 53 (stenosi < 50%) sono regrediti dopo riduzione del calibro o rimozione della cannula (Fig. 3).

La figura 5 mostra le condizioni dei pazienti al momento della prima valutazione fibrobroncoscopica eseguita in riabilitazione. La maggior parte dei pazienti valutati (C 37%), all'inizio del trattamento riabilitativo ha fallito sia la valutazione clinica che endoscopica e pertanto la decannulazione è stata posticipata ed è stato costruito per

Figura 3 – Protocollo di svezzamento. Nei cerchi procedure operative; nei rombi decisioni cliniche.

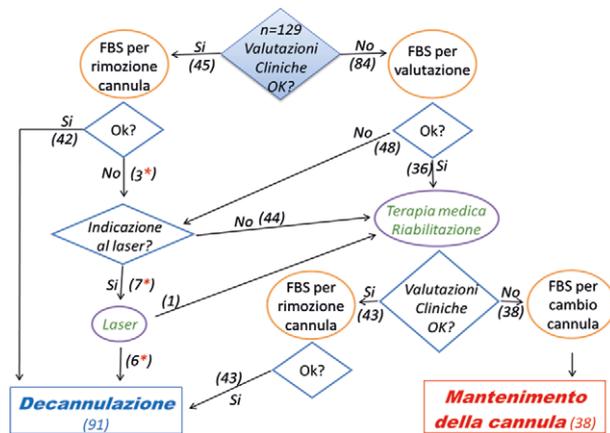


Figura 4 – Cause di mancata decannulazione nei 38 pazienti che hanno fallito lo svezzamento.



zazione, hanno richiesto trattamento laser per la presenza di stenosi tracheali > del 50%. In questi pazienti la decannulazione senza controllo fibrobroncoscopico avrebbe verosimilmente portato a complicanze successive.

I pazienti del gruppo B che sono stati decannulati semplicemente al termine delle valutazioni senza necessità di alcun trattamento specifico sono stati confrontati con tutti gli altri (A + C + D): nessuna differenza è stata osservata in termini di età ($p = 0,71$) o confrontando i giorni trascorsi dalla tracheotomia ($p = 0,31$). In questo gruppo inoltre erano presenti il 70% dei pazienti affetti da una patologia di base non neurologica e solo l'11% dei pazienti affetti da coma post anossico. Quindi mentre i pazienti affetti da coma post anossico per arresto cardiorespiratorio sono risultati i pazienti più difficilmente decannulabili, i pazienti in coma per motivi non primitivamente neurologici sono risultati i più facilmente decannulabili.

Confrontando i pazienti che sono stati decannulati con quelli nei quali non è stato possibile rimuovere la cannula tracheostomica, nessuna differenza è stata osservata in termini di età ($p = ns$; Fig. 6). I pazienti decannulati erano portatori della cannula tracheostomica da un numero di giorni statisticamente inferiore rispetto agli altri (Fig. 6).

ciascun paziente un percorso riabilitativo personalizzato. Di questi soltanto 4 con stenosi tracheale > 50% sono stati trattati col laser. Tutti gli altri sono stati sottoposti a sostituzione della cannula tracheostomica con una di calibro più piccolo non fenestrata e a terapia medica. Circa la metà (21) sono stati successivamente decannulati. Una analoga percentuale di pazienti (B 33%) ha superato al momento della prima FBS tutti i criteri clinici ed ha presentato un quadro endoscopico nella norma. Per questo sono stati immediatamente decannulati. In questo gruppo la decannulazione è avvenuta in media 24 giorni dopo il ricovero in riabilitazione. Il 28% dei pazienti valutati (A) nonostante il fallimento dei criteri clinici ha presentato un quadro endoscopico nella norma. In questo gruppo, grazie al trattamento riabilitativo, 22 pazienti (61%) sono stati successivamente decannulati. Di estrema rilevanza clinica è invece il gruppo D dove 3 pazienti, che alla valutazione clinica avevano superato tutti i criteri necessari alla decannula-

Figura 5 – Risultati della prima valutazione fibrobroncoscopica eseguita in riabilitazione. A: Pazienti nei quali i criteri clinici erano falliti (test di scuffiatura, test con blu di metilene, tosse efficace, test di tappatura) e nei quali la FBS ha escluso alterazioni degne di nota. Questi pazienti sono stati sottoposti a trattamento riabilitativo e a successiva rivalutazione. B: Pazienti senza alterazioni significative alla FBS che avevano anche superato tutti i criteri clinici e sono pertanto stati subito decannulati. C: Pazienti che avevano fallito i criteri clinici e nei quali la FBS aveva evidenziato alterazioni che controindicavano la rimozione della cannula tracheostomica. Questi soggetti sono stati sottoposti a riduzione del calibro della cannula tracheostomica e a terapia medica entiedemigena o laser terapia in caso di stenosi tracheali > del 50%. Dopo trattamento riabilitativo e la terapia del caso sono stati sottoposti a rivalutazione clinica e FBS. D: Pazienti nei quali i criteri clinici erano stati superati ma che alla valutazione FBS per la rimozione hanno mostrato alterazioni che hanno controindicato la rimozione della cannula tracheostomica. Anche questi pazienti sono stati sottoposti a riduzione del calibro della cannula e a terapia medica o laserterapia.

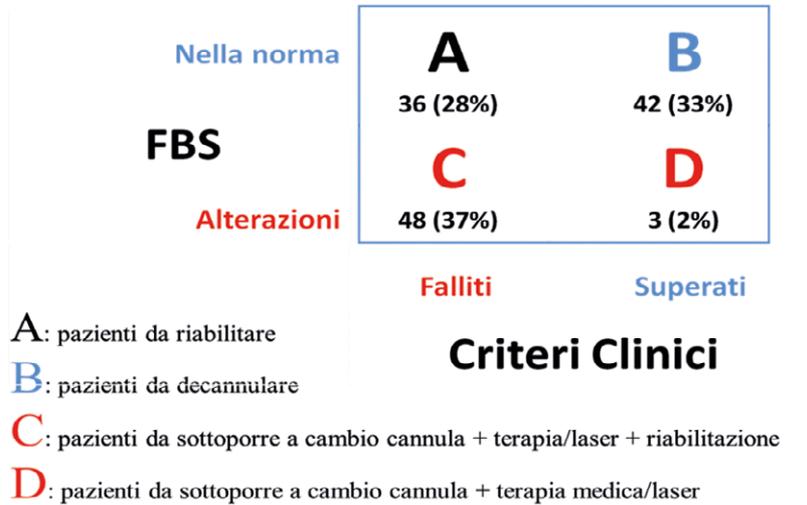
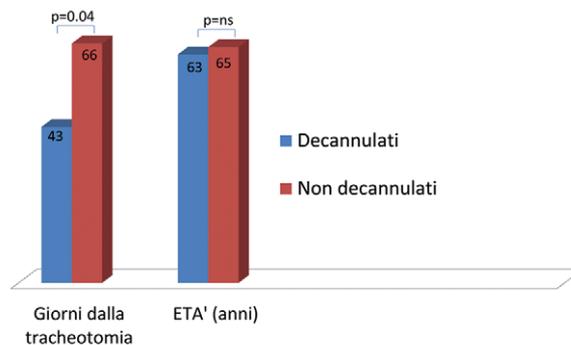


Figura 6 – Confronto tra pazienti decannulati (colonne blu) e non decannulati (colonne rosse) in termini di giorni trascorsi dal confezionamento della tracheotomia ($p = 0,04$) e in termini di età ($p = ns$).



5. Discussione

Dalla presente casistica emerge che il 39% dei pazienti affetti da GCA durante il processo di svezzamento dalla cannula tracheostomica necessita di valutazione fibrobroncoscopica per arrivare alla decannulazione. Inoltre nel 2% dei casi la FBS è stata in grado di evidenziare alterazioni tracheali non rilevabili con la semplice valutazione clinica che hanno richiesto la correzione laser e che avrebbero verosimilmente comportato gravi complicanze post decannulazione.

In questa particolare casistica quindi la valutazione fibrobroncoscopica sembra rivestire un ruolo cardine nello svezzamento di una elevata percentuale di pazienti che altrimenti non sarebbero stati decannulati. Tali risultati appaiono in contrasto con quanto descritto nella metanalisi di Santus² dove gli autori inseriscono la valutazione fibroscopica come criterio *minore* all'interno dello score clinico per aiutare il clinico nella decisione della decannulazione. Verosimilmente tale differenza è imputabile alla particolare casistica del presente studio. La necessità della FBS nella nostra casistica è correlata alla complessità e cronicità dei pazienti che comporta una più lunga permanenza in sede della cannula tracheostomica. Si conferma pertanto la necessità della validazione clinica del suddetto score in diversi setting operativi considerando la FBS come criterio maggiore per pazienti selezionati.

La valutazione strumentale della efficacia della tosse attraverso misurazione del PCF ha rivestito, in questa particolare casistica di pazienti, un ruolo marginale nel processo decisionale della decannulazione. Soltanto il 21,9% dei pazienti è stato in grado di eseguire correttamente la manovra. Il PCF risulta pertanto nella nostra casistica uno strumento applicabile soltanto in una minoranza dei pazienti e, quando applicabile, è generalmente al di sopra della soglia indicata in letteratura per valutare l'efficacia della tosse. Nella maggioranza dei pazienti è stato pertanto necessario un attento monitoraggio clinico della capacità di rimuovere spontaneamente le secrezioni dalla cannula tracheostomica o dalla bocca e del numero di aspirazioni necessarie al giorno. Tale esperienza conferma i dati recentemente pubblicati da Bach.²⁶ Il ruolo del PCF di pazienti affetti da malattie neuromuscolari riveste infatti, secondo gli autori, un ruolo secondario nel predire il successo dello svezzamento²⁷ in quanto quasi sempre i pazienti affetti da debolezza dei muscoli respiratori possono essere decannulati con successo anche quando PCF o la capacità vitale non sono misurabili. Secondo gli autori tali risultati sarebbero estensibili anche ad altre casistiche di pazienti ed i nostri risultati supporterebbero tale teoria.

6. Conclusioni

In pazienti affetti da GCA non decannulabili in terapia intensiva, la FBS gioca un ruolo fondamentale nello svezzamento dalla cannula tracheostomica. La FBS risulta essenziale per:

- la scelta del calibro e del modello di cannula tracheostomica da utilizzare in corso di svezzamento;
- l'identificazione precoce delle complicanze tracheali che impediscono lo svezzamento dalla cannula (edema sopra o sotto glottico, granulomi tracheali o cordali, rottura degli anelli cartilaginei, fistole tracheo-esofagee, ecc.);
- la scelta del trattamento delle complicanze tracheali;
- l'esecuzione in sicurezza della decannulazione;
- la prevenzione delle complicanze post decannulazione.

In pazienti affetti da GCA il successo della decannulazione appare correlato col numero di giorni di permanenza in sede della tracheostomia e non all'età.

Il presente studio, esclusivamente osservazionale, pone le basi per futuri confronti con casistiche analoghe per patologia che siano state gestite senza l'utilizzo sistematico della FBS.

In pazienti affetti da grave cerebrolesione acquisita la valutazione fibrobronoscopica sembra comunque rivestire un ruolo cardine nel processo decisionale che porta alla rimozione della cannula tracheostomica. La valutazione strumentale dell'efficacia della tosse, criterio prioritario in altre casistiche, risulta, invece, non applicabile in questi pazienti dove la capacità di espettorare può essere monitorata soltanto clinicamente valutando la necessità di broncoaspirazione.

Bibliografia

- 1 Marchese S., Corrado A., Scala R., Corrao S., Ambrosino N. (2010) On Behalf of the Intensive care Study Group, Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). Tracheostomy in patients with long-term mechanical ventilation: a survey. *Respir Med.* CIX, 749-753.
- 2 Santus P., Gramegna A., Radovanovic D., Raccanelli R., Valenti V., Rabbiosi D., Vitacca M., Nava S. (2014) A systematic review on tracheostomy decannulation: a proposal of a quantitative semiquantitative clinical score. *BMC Pulm Med* XIV, 201-209.
- 3 Richard I., Giraud M., Perrouin-Verbe B. et al. (1996) Laryngotracheal stenosis after intubation of tracheostomy in patients with neurological disease. *Arch Phys Med Rehabil.* LXXVII (5), 493-496.
- 4 Durbin C.G. Jr. (2010) Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care.* LV, 1056-1068.
- 5 Epstein S.K. (2005) Anatomy and physiology of tracheostomy. *Respir Care.* L, 476-482.
- 6 Garuti G., Reverberi C., Briganti A., Massobrio M., Lombardi F., Lusuardi M. (2014) Swallowing disorders in tracheostomised patients: a multidisciplinary/multiprofessional approach in decannulation protocols. *Multidiscip Respir Med.* IX, 36-45.
- 7 Cavo J., Ogura J.H., Sessions D.G., Nelson J.R. (1973) Flow resistance in tracheostomy tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* LXXXII, 827-830.
- 8 Heffener J.E. (2003) Tracheotomy application and timing. *Clin Chest med.* XXIV, 389-398.
- 9 Valentini I., Tonveronachi E., Gregoretti C., Mega C., Fasano L., Pisani L., Nava S. (2012) Different tracheotomy tube diameters influence diaphragmatic effort and indices of weanability in difficult to wean patients. *Respir Care.* LVII, 2012-2018.
- 10 Criner G., Make B., Celli B. (1987) respiratory muscle dysfunction secondary to tracheostomy tube placement. *Chest.* XCI, 139-141.
- 11 Scott K., Epstein M.D. (2005) Late complication of tracheostomy. *Respir Care.* April; L (4), 542-549.
- 12 Benjamin B., Kertesz T. (1999) Obstructive suprastomal granulation tissue following percutaneous tracheostomy. *Anaesth Intensive Care.* XXVII (6), 596-600.
- 13 Bricchet A., Verkindre C., Dupont J., Carlier M.L., Darras J., Wurtz A. et al. (1999) Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenoses. *Eur Respir J.* XIII (4), 888-893.
- 14 Koitschev A., Graumueller S., Zenner H.P., Dommerich S., Simon C. (2003) Tracheal stenosis and obliteration above the tracheostoma after percutaneous dilatation tracheostomy. *Critic Care Med.* XXXI (5), 1574-1576.
- 15 Vigliaroli L., De Vivo P., Mione C., Pretto G. (1999) Clinical experience with Ciaglia's percutaneous tracheostomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* CCLVI (8), 426-428.

- 16 Sue R.D., Susanto I. (2003) Long-term complications of artificial airways. *Clin Chest Med.* XXIV (3), 457-471.
- 17 Chedda K., Louis B., Benaissa L. (2002) Physiological effects of decannulation in tracheostomized patients. *Intensive Care Med.* XXVIII, 1761-1767.
- 18 Dellweg D., Barchfeld T., Haidl P., Appelhans P., Kohler D. (2007) Tracheostomy decannulation: implication on respiratory mechanics. *Head Neck.* XXIX, 1121-1127.
- 19 Ceriana *et al.* (2003) Weaning from tracheostomy in long term mechanically ventilated patients: feasibility of a decisional flowchart and clinical outcome. *Intensive Care Med.* XXIX, 845-848.
- 20 Boles J-M.J., Bion J., Connors A., Herridge M., Marsh B., Melote C., Pearl R., Silverman H., Stanchina M., Vieillard-Baron A., Welte T. (2007) Weaning from mechanical ventilation. Statement of the Sixth International Consensus Conference on Intensive Care Medicine. *Eur Respir J.* XXIX, 1033-1056.
- 21 Choate K., Barbetti J., Currey J. (2009) Tracheostomy decannulation failure rate following critical illness: a prospective descriptive study. *Aust Crit Care.* XXII, 8-15.
- 22 MacIntyre N.R., Epstein S.K., Carson S., Scheinhorn D., Christopher K., Muldoon S. (2005) Management of patients requiring prolonged mechanical ventilation: report of a NAM-DRC consensus conference. *Chest.* CXXVIII, 3937-3954.
- 23 Bargellesi S., Reverberi C., De Tanti A., Pregno S. (2013) La gestione della cannula tracheostomica nelle persone con GCA: consenso a un protocollo condiviso. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa.* XXVII (1), 9-16.
- 24 Bargellesi S. (2013) Dichiarazione di consenso: gestione della cannula tracheostomica negli adulti e nei bambini. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa.* XXVII (1), 17-22.
- 25 Winck J.C., LeBlanc C., Soto J.L., Plano F. (2015) The value of cough peak flow measurements in the assessment of extubation or decannulation readiness. *Rev Port Pneumol.* XXI (2), 94-98.
- 26 Bach J.R., Sinquee D.M., Saporito L.R. *et al.* (2015) Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in extubating unweanable subjects with restrictive pulmonary disorders. *Respir Care.* Apr; LX (4): 477-483.
- 27 Chiuo M., Bach J.R., Goncalves M.R., Vudayagiri L. (2015) Misconceptions in the assessment of cough peak flow measurements for extubation or decanulation protocols. *Rev Port Pneumol.* <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.05.002>.

Cell block e clot core come metodiche complementari per la tipizzazione e la diagnosi molecolare del tumore del polmone: analisi della nostra casistica

*Fausto Leoncini, Lorenzo Corbetta,
Camilla Eva Comin, Cristina Maddau**

I. Introduzione

Fino a poco tempo fa, la divisione dei carcinomi polmonari in SCLC e NSCLC, era adeguata per la selezione della terapia. A causa dell'introduzione di nuovi farmaci biologici, è diventato obbligatorio classificare la neoplasia in maniera più specifica mediante indagini più sofisticate e mediante un approccio multidisciplinare. La diagnosi del tumore del polmone comporta l'individuazione e la completa classificazione in tipi e sottotipi istologici, che si possono ottenere mediante l'analisi immunoistochimica e i test molecolari. Per consentire un'indagine diagnostica estesa, è necessario che il campione di tessuto prelevato sia adeguato e sufficiente, al fine di ridurre la necessità di ri-biopsia¹.

I campioni citologici convenzionali ottenuti attraverso i prelievi transbronchiali (TBNA ed EBUS-TBNA), si sono dimostrati molto utili nella stadiazione del cancro del polmone; al contrario, in letteratura, è stato solo marginalmente indagato fino ad ora il valore delle informazioni supplementari ottenute grazie al cell block e al clot core.

Il nostro studio è focalizzato sull'analisi del contributo del cell block e del clot core nel fornire materiale qualitativamente e quantitativamente adeguato per diagnosi e stadiazione del cancro del polmone.

L'analisi delle mutazioni genetiche nelle cellule neoplastiche, come la mutazione del gene EGFR, di KRAS o i riarrangiamenti di ALK, è diventata fondamentale per la scelta del miglior trattamento possibile.

La citologia convenzionale non sempre è in grado di fornire informazioni sufficienti e spesso sono richiesti campioni di tessuto supplementari.

L'avvento delle metodiche di prelievo minimamente invasive, quali TBNA ed EBUS-TBNA non fornisce quantità di materiale paragonabili ai prelievi biotici che si ot-

* Fausto Leoncini, medico chirurgo, SOD Pneumologia Interventistica AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, è direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi Firenze. Camilla Eva Comin, Università di Firenze, dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Anatomia Patologica. Cristina Maddau, Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica di Firenze.

tenevano con metodiche molto più invasive (per es. mediastino scopia quindi bisogna cercare di ottimizzare il più possibile il materiale in nostro possesso; le metodiche di cell block o clot core, possono aumentare l'adeguatezza del preparato e adiuvarne lo studio dell'anatomopatologo.

I cell blocks offrono l'opportunità di valutare l'architettura del tessuto in esame e di ottenere molteplici sezioni utilizzabili sia nelle indagini immunoistochimiche che in quelle di biologia molecolare, qualità più quantità.

2. Obiettivi

Lo scopo di questo studio è:

- valutare se le nuove metodiche di campionamento, cell block e clot core, aumentano l'adeguatezza del materiale prelevato mediante EBUS-TBNA e TBNA;
- valutare quale tra le metodiche di campionamento, cell block e clot core, ha un impatto maggiore sull'aumento dell'adeguatezza del campione;
- valutare il contributo del cell block e del clot core nella tipizzazione e nella diagnosi molecolare del cancro del polmone

3. Materiali e metodi

Questa tesi riporta i dati preliminari di uno studio effettuato da maggio a settembre 2015, presso la SOD di Pneumologia Interventistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, in collaborazione con il reparto di Anatomia Patologica.

Sono stati studiati 71 pazienti sottoposti ad esame broncoscopico tra maggio e settembre 2015 con tumore del polmone potenzialmente resecabile.

Tutti i pazienti in cui c'era sospetto di neoplasia polmonare, sono stati candidati a sottoporsi a esami mini-invasivi al fine di effettuare una corretta diagnosi e stadiazione della malattia attraverso prelievi transbronchiali sono quali TBNA, o TBNA sotto guida ecografica (EBUS-TBNA).

Prima dell'esame broncoscopico, è stata effettuata in tutti i casi una TC del torace, del mediastino e dell'addome superiore, con lo scopo di studiare tali distretti e individuare lesioni polmonari o linfonodi sospetti da campionare. In alcuni casi, è stato inoltre necessario approfondire lo studio con una PET-TC, per visualizzare aree ipermetaboliche, in lesioni e linfonodi al limite della normalità.

Pazienti con disordini della coagulazione o con malattie emorragiche sono stati esclusi dall'esame.

Criteri di inclusione:

- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici con asse corto maggiore di 10 mm alla TC;
- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici o ilari con asse corto minore di 10 mm alla TC, ma ipercaptanti alla PET;
- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici con asse corto minore di 10 mm ma con linfonodi N1 maggiori di 10 mm
- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici con asse corto minore di 10 mm in presenza di lesione centrale;
- pazienti di età maggiore di 18 anni.

Criteria di esclusione:

- pazienti ritenuti, per motivi clinici, non idonei ad essere sottoposti a broncoscopia;
- pazienti con NSCLC in stadio IV, o con NSCLC tecnicamente inoperabile;
- pazienti incapaci di dare un consenso informato.

I pazienti che rispondono ai criteri di inclusione vengono sottoposti all'esame broncoscopio di scelta (TBNA o EBUS-TBNA); il materiale agoaspirato viene recuperato e successivamente vengono allestiti diversi tipi di campioni, tra cui vetrini citologici, clot core e cell blocks, sulla base della diversa qualità e quantità del materiale prelevato.

4. Tecniche di allestimento dei prelievi transbronchiali

In letteratura sono state riportate molte tecniche di acquisizione e di preparazione dei campioni. Diverse tipologie di materiale citologico possono essere ottenute durante le procedure broncoscopiche e queste possono essere allestite mediante:

- vetrino citologico;
- cell block tradizionale;
- clot core;
- preparato in strato sottile;
- tissue coagulum clot cell block.

4.1 Vetrino citologico

Nei preparati ottenuti per striscio il materiale viene deposto su un vetrino e strisciato con cura per non danneggiare le cellule; gli strisci dovrebbero essere costituiti da un solo strato cellulare, in preparazioni più spesse infatti, i reagenti possono venire intrappolati tra gli strati e rendere difficile l'interpretazione dei risultati. Gli strisci dovrebbero essere fissati il più rapidamente possibile per evitare fenomeni di essiccamento e/o degenerazione cellulare, questa può essere fatta con immersione in alcol etilico al 95%, fissativo spray o fissazione in aria.

Una delle metodiche citologiche più importanti che negli ultimi anni ha facilitato il lavoro del broncoscopista è la rapid on-site evaluation (ROSE).

La ROSE dei campioni aspirati, infatti, assieme alla preparazione del cell-block, sono considerate tecniche efficaci per ottimizzare il rendimento e l'efficienza dell'EBUS-TBNA.

Il ruolo del citopatologo on site è:

- definire se il materiale è adeguato o meno per ogni prelievo effettuato;
- decidere se il materiale è sufficiente per una diagnosi di certezza, anche solo dopo un prelievo;
- formulare una diagnosi preliminare;
- allestire preparati e campioni per le eventuali indagini di completamento diagnostico e prognostico;
- prevedere la possibilità di eseguire le indagini molecolari necessarie nel sospetto di adenocarcinoma.

In una grande metanalisi, il ROSE è stato associato ad un aumento della sensibilità dell'EBUS-TBNA, che varia dal 80% all'88%, senza tuttavia aumentare la durata del procedimento. Tale metodica permette al broncoscopista di acquisire materiale adeguato attraverso l'agoaspirazione, e il lavoro combinato con il citopatologo può garantire

che una quantità sufficiente di materiale possa essere raccolto per la diagnosi citologica e per montare il cell-block che è fondamentale soprattutto per l'indagine molecolare e immunohistochimica².

La sensibilità del ROSE, può essere migliorata con l'uso della colorazione rapida con Papanicolaou ma non è in grado di aumentare la resa diagnostica dell'EBUS-TBNA³.

Il vantaggio maggiore della tecnica ROSE, tuttavia, è rappresentato da una importante diminuzione di procedure addizionali, specie nel caso di una prima diagnosi. Infatti, nel corso dell'EBUS, la rapid on-site evaluation può contribuire a diminuire il numero di regioni linfonodali che devono essere esaminate. Se ROSE indica la presenza di metastasi in N3 o N2, un'aspirazione addizionale di ulteriori regioni non è necessaria e può quindi essere omessa.

Altro vantaggio è rappresentato dal fatto che c'è una concordanza molto alta tra il ROSE e la diagnosi finale, uguale all'89,1% nello studio di Trisolini e al 94,3% nello studio di Nakajima.

Lo stesso studio, inoltre, dimostra che non c'è un'evidenza significativa che dimostri vantaggi o svantaggi sulla base del costo della metodica⁴.

4.2 cell block tradizionale

Sebbene altre preparazioni siano in grado di conferire maggiori dettagli citomorfologici, il CELL BLOCK è riconosciuto per la sua somiglianza a un preparato istologico, con il potenziale di poter identificare le caratteristiche architettoniche simili a quelle osservate nelle sezioni istologiche. Inoltre, questa tecnica, ha la capacità di rendere disponibile molteplici sezioni di tessuto multiple per le prove complementari, tra cui colorazioni speciali, analisi immunohistochimica e diagnostica molecolare. I cell blocks sono micro biopsie incorporate in paraffina.

I cell block sono stati ottenuti e processati dopo che il prelievo aveva già fornito materiale sufficiente per allestire un minimo di due vetrini, quindi non tutti i prelievi effettuati su di una stazione linfonodale hanno potuto fornire materiale per le diverse indagini citologiche, ciò può rappresentare un limite che verrà analizzato più avanti.

Dopo la preparazione dei vetrini citologici, l'ago e la siringa utilizzati per il prelievo del materiale, vengono svuotati in una provetta contenente 60 ml di formalina (Formalina Neutra Tamponata). Qualsiasi coagulo residuo o frammento di tessuto, è stato rimosso accuratamente con l'ausilio di un altro ago. L'intero materiale viene quindi inviato al centro di Anatomia Patologica dell'AOUC di Careggi per essere processato e analizzato.

4.3 Clot core

Il materiale prelevato durante EBUS-TBNA, viene espulso attraverso l'ago in un vetrino, mediante l'utilizzo di una siringa. Il materiale espulso è abbondante e francamente ematico. Questo viene lasciato coagulare all'aria per alcuni minuti, e una volta coagulato viene trasferito in una provetta contenente formalina al 10% mediante l'utilizzo di un ago smussato. Questo 'blocchetto' di tessuto viene quindi in parte processato e colorato con Ematossilina e Eosina, e in parte utilizzato per l'analisi immunohistochimica e molecolare.

Dato che l'EBUS-TBNA è una procedura relativamente nuova, molti modi per aumentare l'accuratezza diagnostica sono stati e saranno anche in futuro studiati. Tre studi suggeriscono che, ottenendo un clot core durante l'EBUS-TBNA, si può aumentare il rendimento diagnostico della procedura⁵.

4.4 Allestimento di preparati in strato sottile

Il procedimento di allestimento citologico in strato sottile, definito anche citologia monostrato in fase liquida (LBC), è un metodo di recente introduzione. Questa metodica consente di raggiungere un elevato grado di pulizia del fondo, perché le soluzioni necessarie per l'allestimento hanno proprietà litiche per le emazie e detergono i detriti cellulari⁶.

4.5 Tissue coagulum clot cell block

Per migliorare la resa diagnostica istologica, immunoistochimica e molecolare su sezioni di CB, spesso si utilizza il cosiddetto 'tissue coagulum clot'-CB (TCC-CB). Questo è un metodo importante per raccogliere materiale cellulare più adeguato possibile con l'aspirazione durante TBNA o EBUS-TBNA.

Per preparare il cell block con il metodo TCC-CB, il materiale aspirato con aghi da 21-22G viene delicatamente spinto fuori usando il mandrino anziché la siringa, così da espellerlo in soluzione salina per preparare il classico CB. Quando il materiale fuoriesce dalla punta dall'ago, questo viene raccolto su carta da filtro. Il coagulo viene poi fatto essiccare all'aria per garantire che gli elementi cellulari non vengano facilmente dispersi in un mezzo liquido. In pratica, per aumentare la cellularità nelle sezioni di CB, il metodo TCC viene utilizzato senza diluire il materiale in soluzione salina.

Il tissue coagulum viene quindi avvolto con carta da filtro, posto in un contenitore con formalina e processato come un istologico vero e proprio.

Alcuni studi hanno dimostrato che l'applicazione di routine della metodica TCC-CB durante EBUS-TBNA, aumenta significativamente l'efficienza e l'adeguatezza della raccolta del tessuto. Anche in questo caso è stato dimostrato che è in grado di fornire materiale sufficiente per una varietà di studi ausiliari, incluse immunoistochimica e analisi molecolare⁷.

5. Risultati

Un totale di 83 prelievi sono stati eseguiti mediante TBNA o EBUS-TBNA in 71 pazienti analizzati; i prelievi sono stati fatti in diverse stazioni linfonodali ritenute sospette alla TAC o PET-TAC, o in lesioni di massa. L'età media dei pazienti è di 67 anni, 41 sono di sesso maschile, 30 sono di sesso femminile.

Sono stati campionati diversi linfonodi: di questi 83 prelievi solo 70 sono stati presi in considerazione, dal momento che i rimanenti 13, nonostante l'inclusione in paraffina, non hanno fornito materiale sufficiente per l'allestimento del cell block o del clot core. Sono stati pertanto esclusi dallo studio 13 prelievi derivanti da 11 pazienti. In tali casi, si è proceduto all'allestimento di un preparato in strato sottile.

Il linfonodo più esaminato mediante queste tecniche è stato quello della stazione sottocarenale (7), con una percentuale del 34,6%.

Dai prelievi effettuati sono stati allestiti 40 *cell blocks* e 36 *clot core*.

Dai dati che abbiamo ottenuto, abbiamo constatato che i cell blocks presentano materiale cellulare adeguato, caratterizzato dalla presenza di linfociti e/o cellule neoplastiche in 32 casi (80% dei cell blocks esaminati).

Tra i campioni allestiti mediante clot core, abbiamo 28 campioni adeguati (77,7%) e 8 inadeguati (22,2%).

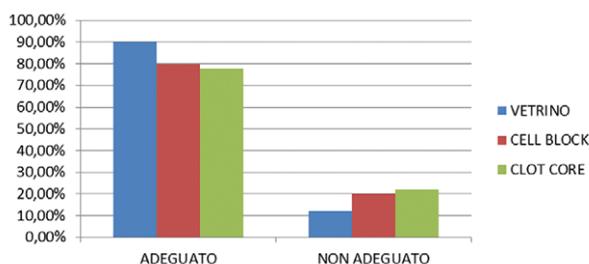
La citologia tradizionale, analizzata su 70 prelievi, è risultata adeguata in 63 casi (90% dei vetrini esaminati).

Tabella 1 – Confronto delle percentuali di campioni adeguati e non adeguati nelle tre metodiche di campionamento.

	Adeguato	Non adeguato
Vetrino	63 (90%)	7 (10%)
Cell block	32 (80%)	8 (20%)
Clot core	28 (77,7%)	8 (22,2%)

Nella figura 1 si può osservare che è stata ottenuta una migliore adeguatezza con il vetrino tradizionale (90%); tuttavia, le percentuali di adeguatezza nel cell block e clot core mantengono valori elevati, rispettivamente del 80% e del 77,7%.

Figura 1



Di conseguenza l'inadeguatezza del campione in esame presenta percentuali più alte nelle due nuove metodiche, con un 20% per il cell block e un 22,3% per il clot core. Il vetrino tradizionale presenta materiale inadeguato nel 10% dei casi.

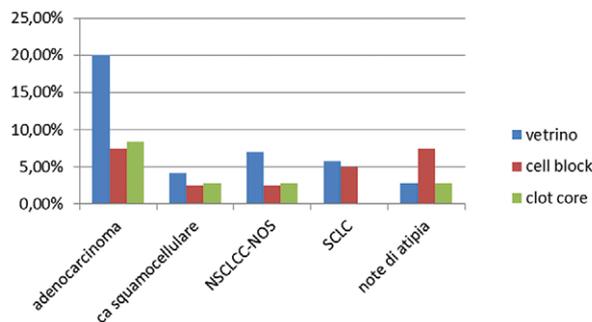
Nel nostro studio 3 campioni (7,5%) allestiti con la metodica del cell block sono risultati fondamentali per determinare l'adeguatezza del prelievo e/o arrivare ad una diagnosi (Tab. 2).

- In un caso il cell block è adeguato negativo, mentre il vetrino citologico è inadeguato.
- In un caso il cell block è adeguato positivo, mentre il vetrino citologico è inadeguato.
- In un caso il cell block è adeguato positivo (adenocarcinoma), mentre il vetrino citologico è adeguato negativo.
- In 5 casi il vetrino tradizionale ha dato diagnosi di neoplasia polmonare, mentre il cell block è adeguato negativo.
- In 2 campioni il cell block è inadeguato e il vetrino è adeguato positivo.
- In 4 campioni inadeguati, il vetrino è adeguato negativo.
- Solo in 2 campioni (5%) allestiti mediante cell block è stato possibile effettuare l'analisi molecolare per la presenza di materiale aggiuntivo.

Tabella 2

	vetrino neg	vetrino pos	vetrino na
CB NEGATIVO	14	5	1
CB POS	1	10	1
CB NA	4	2	2

Figura 2



Quando il materiale prelevato mediante TBNA o EBUS-TBNA è stato trattato come clot core, gli adeguati positivi sono risultati 7 (19,4%) mentre gli adeguati negativi 21 (58,3%).

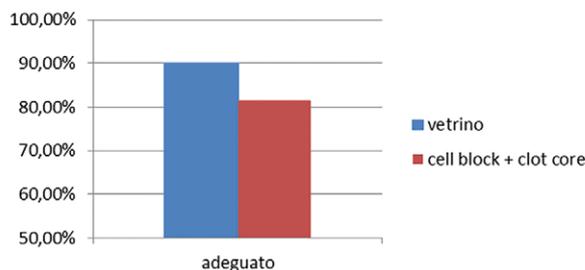
L'analisi ha poi evidenziato che 4 (11,1%) sono i campioni che hanno fornito informazioni aggiuntive fondamentali per determinare l'adeguatezza del prelievo e/o una diagnosi (Tab. 3).

- In 3 casi il clot core è risultato adeguato negativo, mentre il vetrino citologico inadeguato.
- In un caso il clot core è adeguato positivo e il vetrino citologico è negativo.
 - In 4 casi, in cui si era fatta diagnosi di neoplasia con la citologia tradizionale, il clot core è adeguato negativo.
 - In 3 casi, con clot core inadeguato, il vetrino è adeguato positivo.
 - In 4 casi, con clot core inadeguato, il vetrino è adeguato negativo.

Tabella 3

	vetrino neg	vetrino pos	vetrino na
CC NEGATIVO	13	5	3
CC POSITIVO	1	6	0
CC NA	5	3	0

Figura 3



Nel carcinoma squamo cellulare (4,2%, 2,5%, 2,8%) e nel SCLC (6%, 5%), tuttavia, le percentuali non sono molto differenti tra loro. Questo potrebbe essere dovuto dal fatto che la presenza di ponti intercellulari e perle cornee, che caratterizzano l'architettura della variante squamocellulare, sono visibili soprattutto nei nuovi preparati, come è stato più volte confermato in letteratura.

Al contrario, nei campioni in cui non è possibile fare una diagnosi certa di malattia tumorale, ma che allo stesso tempo presentano note di atipia cellulare, il clot core, ma soprattutto il cell block danno informazioni maggiori rispetto al vetrino tradizionale.

Solo in 3 preparati mediante citoincluso si è potuto eseguire l'analisi molecolare. In 2 casi si è potuta eseguire nel materiale allestito come cell block (5% rispetto ai 40 cell blocks totali), e in un solo caso nel materiale allestito come clot core (2,8%). In due casi la diagnosi era di adenocarcinoma e il risultato dell'analisi molecolare era EGFR e KRAS non mutati; in un caso KRAS era mutato con diagnosi di adenocarcinoma.

Con il vetrino, è stato possibile effettuare l'analisi molecolare in 5 casi, mentre con i preparati istologici in 3 casi.

Esaminando i dati complessivi del cell block e clot core riguardo ai 70 prelievi effettuati, si può osservare che i preparati adeguati sono 57 (81,5%), tra i quali i positivi sono 18 (25,7%) e i negativi 39 (55,7%) (tabella 10_6).

I preparati inadeguati per le due metodiche sono invece 16 (22,8%).

Nel grafico di figura 4 si confrontano le percentuali di adeguatezza del vetrino citologico tradizionale, con quelle delle due nuove metodiche, questa volta però non considerate separatamente (Tab. 4). Si può pertanto osservare, che i preparati adeguati in tali metodiche si avvicinano molto alle elevate percentuali che caratterizzano la citologia tradizionale. Tuttavia, rimane sempre importante la percentuale di campioni inadeguati.

Figura 4

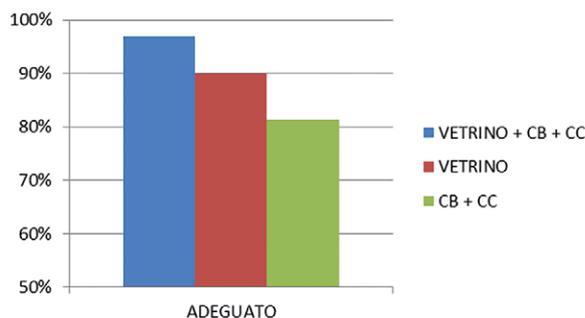


Tabella 4

	vetrino	CB + CC
ADEGUATO	90%	81,5%
NON ADEGUATO	10%	18,5%

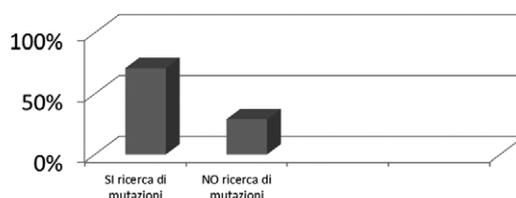
Infine, valutando le tre metodiche di campionamento nel loro insieme, l'adeguatezza del materiale in esame raggiunge una percentuale molto vicina al 100%. Infatti, i campioni che risultano adeguati considerando le tre metodiche (vetrino + cell block + clot core) nel loro complesso sono 68 su 70 (97%).

- 52 campioni adeguati in comune tra le tre metodiche.
- 11 campioni adeguati solo nel vetrino.
- 5 campioni adeguati solo nel cell block e clot core (Tab. 5 e Fig. 5).

Tabella 5

	ADEGUATI (%)	NON ADEGUATI (%)
VETRINO	63 (90%)	7 (10%)
CB + CC	57 (81,4%)	13 (18,6%)
VETRINO + CB +CC	68 (97%)	2 (3%)

Figura 5 – Percentuale dei pazienti con adenocarcinoma in stadio avanzato per i quali è stata richiesta la ricerca delle mutazioni.



L'utilizzo complementare delle varie tecniche, pertanto, incrementa l'adeguatezza dei prelievi quasi al 100%, mentre l'uso di una tecnica singola è gravato da percentuali inferiori (Fig. 5).

Uno dei problemi dei prelievi trans bronchiali è ed sempre stato quello dei falsi negativi. Per evitare questo si ricorre solitamente a una stadiazione con la mediastinoscopia. Dal nostro studio si evince che l'uso complementare delle metodiche di citoassistenza può aiutare a diminuire l'incidenza dei falsi negativi, in quanto vi sono 8 casi in cui un preparato istologico (cell block e/o clot core) sono risultati adeguati negativi, ma il vetrino tradizionale è risultato adeguato positivo. E vi sono due casi in cui il vetrino tradizionale è risultato adeguato negativo, mentre cell block e clot core hanno mostrato la presenza di neoplasia (adeguato positivo).

Su 14 con diagnosi di adenocarcinoma in stadio avanzato le mutazioni sono state richieste in 10 pazienti, quindi solo nel 71% dei casi.

6. Limiti dello studio

Tre sono i limiti che condizionano il nostro studio.

- In primo luogo è importante sottolineare che i campioni prelevati con le tecniche transbronchiali, sono stati inviati, processati e studiati in due strutture diverse. I vetrini citologici tradizionali sono di competenza dell'ISPO (Istituto per lo Studio e la Prevenzione Oncologica), mentre i cell block e i clot core vengono esaminati nel Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, sede di Anatomia Patologica. E questo non consente di effettuare una valutazione totalmente attendibile delle tre diverse metodiche di campionamento.
- In secondo luogo, non sempre è stato possibile, durante la procedura broncoscopia, ottenere quantità adeguate di materiale per allestire vetrino tradizionale, cell block e clot core con lo stesso prelievo. Spesso, infatti, sono stati fatti più prelievi a livello dello stesso linfonodo, e sono sempre stati allestiti vetrini tradizionali ma non sempre cell block e clot core in quanto, a volte, il materiale non era sufficiente per poter preparare tutti e tre i tipi di campioni. Quindi vi possono essere diversi casi in cui la valutazione

dell'adeguatezza dei tre tipi di preparati presi singolarmente non si basa sullo stesso prelievo e quindi il confronto delle due metodiche sulla stessa stazione linfonodale non è rilevante ed attendibile.

- Infine, un importante limite è rappresentato dal fatto che solo in pochissimi casi si è potuto fare un riscontro con la mediastinoscopia o la chirurgia, per cui si può parlare di un incremento della resa diagnostica solo in relazione ai casi positivi individuati con l'esame cito-istologico. Per questo motivo abbiamo deciso di non effettuare un confronto tra le metodiche e di non verificare l'eventuale aumento della resa diagnostica, ma di valutare come l'utilizzo complementare delle varie tecniche può fornire un maggior numero di informazioni utili ad incrementare l'adeguatezza dei prelievi.

7. Discussione

Il cell block e il clot core sono due metodiche di campionamento che stanno entrando prepotentemente nella pratica clinica, soprattutto negli ultimi anni; per questo motivo, gli articoli presenti in letteratura non sono molto numerosi.

Il nostro è uno studio preliminare che mira ad affiancarsi a quei lavori il cui scopo è stato valutare la complementarità diagnostica di cell block, clot core e della citologia tradizionale nella diagnosi del tumore del polmone.

Le metodiche di citoinclusione hanno il grande vantaggio di fornire materiale da esaminare qualitativamente e quantitativamente migliore in quanto attraverso queste si riescono ad evidenziare le caratteristiche morfologiche e architetturali del tessuto neoplastico come se fosse una vera e propria biopsia, inoltre essendo il campione trattato come un istologico si riesce ad ottenere un numero 'fette' di preparato sulle quali effettuare molteplici studi di immunoistochimica e di biologia molecolare.

Nel nostro studio abbiamo evidenziato che, tra i 40 cell blocks allestiti, 32 contengono materiale adeguato (80%), mentre tra i 36 clot core, 28 sono adeguati (77,7%), ottenendo percentuali di adeguatezza più basse rispetto a quella del vetrino tradizionale (90%).

Le due nuove metodiche, di conseguenza, mostrano una percentuale più elevata di campioni inadeguati, spesso a causa dell'esiguità del materiale esaminato. Abbiamo constatato, che non sempre è stato possibile allestire preparati adeguati con il materiale inviato come clot core o cell block dal nostro ambulatorio; in alcuni casi il materiale era sufficiente solo per la preparazione dello strato sottile. Questi motivi potrebbero suggerire l'uso di metodiche di pre-inclusione come per esempio quella a base di trombina. I sistemi di pre-inclusione agevolano la raccolta dell'intero sedimento, impedendo la perdita delle cellule durante i passaggi successivi.

Dai dati riportati in letteratura, si evince che la sensibilità del citoincluso varia dal 60% all'89%, e che questa variabilità, dipende dal tipo e dalle dimensioni del linfonodo in esame, dalle tecniche di agoaspirazione utilizzate, e dal tipo di campione. Kern e Haber, hanno studiato 393 casi in cui era stato allestito il cell block. In 237 casi (60,3%) i risultati sono stati confermati, mentre in 103 casi (26,2%) il citoincluso aggiungeva informazioni fondamentali per la diagnosi. Leung e Bedard hanno trovato che tutti i casi in cui il materiale era adeguato, potevano essere diagnosticati mediante citoincluso e la sensibilità era dell'86%.

Lo studio di Nathan e collaboratori mostra che materiale adeguato era presente in 296 (89,4%) cell blocks⁸.

Infine, nel più recente studio di Gauchotte e collaboratori la sensibilità del vetrino è del 72,8%, mentre quella del citoincluso è del 69,9%(Tab. 6).

Tabella 6 – Sensibilità del citoincluso.

Numero di casi	
Kern e Haber, 1986 (n = 393)	237 (60%)
Leung e Bedard 1993 (n = 63)	54 (86%)
Nathan <i>et al.</i> 2000 (331)	296 (89,4%)
Gauchotte <i>et al.</i> 2012 (493)	276 (69,9%)

Anche Kossakowski e collaboratori nel loro studio del 2014, sottolineano che la preparazione del citoincluso a partire dal materiale prelevato mediante agoaspirazione è essenziale nell'incrementare la qualità dei test diagnostici e predittivi e che questa nuova metodica dovrebbe essere considerata come un approccio affidabile e sicuro, che presenta una importante complementarità con l'analisi citologica¹⁰.

La cosa più importante emersa dai nostri dati, è che in 7 casi (10%), il cell block e clot core hanno contribuito a fare diagnosi, quando il vetrino citologico tradizionale non è stato in grado di fornire informazioni, o perché il materiale era inadeguato o perché adeguato negativo: il clot core ha contribuito a fare diagnosi in 4 casi, mentre il cell block in 3.

Analizzando i dati a nostra disposizione, il cell block e il clot core, insieme al vetrino tradizionale, hanno permesso di aumentare l'adeguatezza del campione dal 90% al 97%. Dai nostri risultati pertanto si evince che l'utilizzo complementare delle tre metodiche di allestimento dei prelievi transbronchiali ci permette di raggiungere un'adeguatezza di quasi il 100%.

I nostri risultati, inoltre, sono in linea con quelli presenti negli studi di Sanz-Santos e collaboratori, di Gauchotte e collaboratori, e di Alici e collaboratori, che riportano un incremento dell'adeguatezza dei campioni esaminati, quando si utilizzava, insieme al vetrino tradizionale, anche il citoincluso^{9,11,12}.

Nonostante l'esiguità della casistica si può notare una percentuale inferiore di NSCLC-NOS diagnosticata con le metodiche di citoinclusione, un risultato preliminare importante per raggiungere ciò che ci prefiggiamo con l'utilizzo di queste tecniche, ovvero una maggiore capacità di tipizzare le neoplasie. Come già riportato da Travis nel 2013 infatti una corretta e soprattutto precisa diagnosi anatomopatologica della neoplasia polmonare è richiesta, per offrire al paziente una terapia mirata che possa migliorare sempre più la prognosi. Un concetto fondamentale, pertanto, è che non è più pensabile di fare una diagnosi di NSCLC-NOS¹³.

Lo studio di Loukeris e collaboratori dimostra inoltre che il cell block è in grado di fornire materiale aggiuntivo importante per studi morfologici che sono in grado di valutare la presenza di caratteristiche architettoniche tipiche dei vari sottotipi tumorali e quindi di tipizzare in maniera più accurata il tumore del polmone¹⁴.

L'altro obiettivo del nostro studio era verificare quanto queste due nuove metodiche possano contribuire nel rendere disponibile materiale aggiuntivo per effettuare ulteriori studi, come l'analisi immunoistochimica e l'analisi molecolare.

I test molecolari possono essere eseguiti in campioni ottenuti mediante diverse tecniche di prelievo: resezioni chirurgiche, biopsie endoscopiche, biopsie trans toraciche, agoaspirazione o toracentesi. Nella maggior parte dei casi di tumore al polmone in stadio avanzato, i campioni sono spesso ottenuti attraverso procedure di agoaspirazione. Diversi studi in letteratura hanno dimostrato che le mutazioni possono essere rilevate da campioni citologici soprattutto quando il materiale prelevato viene allestito come citoincluso. Come riportato precedentemente, l'analisi molecolare, secondo le linee guida, dovrebbe

essere eseguita al momento della diagnosi nei pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare in stadio avanzato, indipendentemente dalla loro storia clinica, e candidabili a ricevere terapie personalizzate¹¹.

Nel nostro studio, l'analisi molecolare è stata eseguita in 3 campioni citoinclusi. In 7 casi, l'analisi molecolare è stata eseguita sul vetrino citologico o su biopsie. Su 14 con ADK in stadio avanzato le mutazioni sono state richieste solo in 10 pazienti, quindi nel 71% dei casi. Da qui si evince che vi è un problema su chi e quando devono essere richieste le indagini molecolari. Le linee guida AIOM dicono che dovrebbe essere l'oncologo a richiedere la biologia molecolare in tutti i casi di carcinoma polmonare in stadio avanzato (adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule e carcinoma non a piccole cellule NOS)¹⁵. Ma la maggior parte dei pazienti che afferrisce in broncologia non è inviata dall'oncologo. Quindi, le motivazioni del basso numero di analisi molecolari effettuate non sono state ben dimostrate; tuttavia un'ipotesi è quella dei protocolli organizzativi non ben stabiliti.

L'ultimo obiettivo dello studio era quello di confrontare la resa diagnostica del cell block e del clot core, valutando quale delle due avesse fornito maggiori informazioni aggiuntive.

Dai grafici esaminati si evince che la percentuale dei preparati diagnostici è superiore nel clot core rispetto al cell block, anche se più spesso il clot core fornisce materiale non adeguato. Pertanto il clot core è la metodica che è in grado di aumentare maggiormente la resa diagnostica.

Per questo motivo, è necessaria una sempre maggiore accuratezza diagnostica, la quale si può ottenere più facilmente con preparati istologici o simil-istologici. Il citoincluso rappresenta una metodica che può incrementare la resa diagnostica e soprattutto la specificità dell'esame, consentendo di tipizzare la neoplasia nel modo più dettagliato possibile.

8. Conclusioni

Con lo sviluppo di nuovi trattamenti personalizzati per NSCLC, i quali hanno tuttavia diversi gradi di efficacia e tossicità nei diversi sottotipi di tumoralità, una classificazione patologica è diventata essenziale.

Le difficoltà di una corretta diagnosi patologica, sono diminuite con l'emergere di tecniche di stadiazione mini-invasive, come l'EBUS-TBNA. Con questa tecnica, si possono ottenere vetrini citologici tradizionali, con i quali si raggiunge un'ottima sensibilità. Anche i cell blocks possono essere ottenuti mediante EBUS-TBNA, e, rispetto al vetrino tradizionale, questi presentano il vantaggio di consentire l'allestimento di sezioni cellulari maggiori e più appropriate per effettuare le diverse colorazioni immunoistochimiche e l'analisi molecolare.

È importante precisare che questo studio non ha l'intento di confrontare le diverse metodiche di allestimento dei campioni citologici, bensì mira a dimostrare che l'utilizzo complementare delle varie tecniche può fornire un maggior numero di informazioni utili ad incrementare l'adeguatezza dei prelievi. Inoltre, permette di migliorare la qualità del materiale analizzabile e ciò risulta di fondamentale importanza vista la necessità sempre maggiore di una specifica tipizzazione delle neoplasie polmonari oltre che di analisi molecolari mirate.

Il nostro lavoro dimostra che l'analisi del preparato mediante cell block e clot core è stato utile in 7 pazienti, nei quali la citologia aveva dato una risposta inadeguata o non corretta.

Quando le informazioni ottenute dal materiale adeguato costituente il citoincluso sono state integrate con quelle ottenute dai vetrini citologici convenzionali, si è osservato un

aumento dell'adeguatezza tecniche di prelievo (TBNA ed EBUS-TBNA). Infatti, quando le tre metodiche di campionamento sono state valutate nel loro insieme, abbiamo riscontrato un'alta percentuale di preparati adeguati, pari al 97%. Da ciò si constata che l'utilizzo complementare delle varie tecniche può fornire un maggior numero di informazioni utili ad incrementare l'adeguatezza dei prelievi.

Come già accennato nell'introduzione, le caratteristiche morfologiche apprezzabili nel vetrino tradizionale offrono, in alcune circostanze, la possibilità di differenziare i diversi sottogruppi di carcinoma non a piccole cellule. Quando queste caratteristiche architettoniche sono visibili, possono rendere non necessaria l'analisi immunoistochimica. Il nostro studio riporta che attraverso le tecniche di citoinclusione abbiamo ottenuto una bassa percentuale di diagnosi di NSCLC-NOS a fronte però di una percentuale non trascurabile di materiale con note di atipia (quindi non tipizzato). Questo risultato può derivare dal fatto che non sempre il materiale inviato e processato è risultato ottimale e sufficiente per analisi accurate, quindi potrebbe essere interessante valutare se metodiche di pre-inclusione siano in grado di aumentare la resa cellulare consentendo di tipizzare meglio la malattia. L'esser comunque riusciti a diminuire il numero di NSCLC-NOS è un risultato incoraggiante anche se ancora non rilevante visto il numero di pazienti esiguo.

In letteratura è stato più volte constatato che le due metodiche in esame possono aumentare la quantità e la qualità di materiale disponibile per l'analisi molecolare, dando così la possibilità di tipizzare meglio la malattia neoplastica. Per gli stessi motivi sopra elencati non siamo riusciti nel nostro studio ad ottenere importanti risultati dall'analisi molecolare, ma soprattutto solo nel 71% dei pazienti candidati è stata effettuato questo tipo di indagine. Questo risultato fa riflettere sul fatto se vi siano o meno dei protocolli organizzativi ben delineati che stabiliscano chi e quando deve richiedere le indagini di biologia molecolare.

9. Prospettive per il futuro

- Un obiettivo per il futuro è quello di aumentare il numero di preparati allestiti mediante cell block e clot core. In tal senso, un aiuto importante può essere fornito dalla citoassistenza. La presenza del citologo al momento dell'esame, infatti, può essere fondamentale per verificare l'adeguatezza del preparato citologico e utilizzare quanto più materiale possibile per l'allestimento del citoincluso.
- Per migliorare la resa cellulare e diagnostica delle sezioni di CB, una varietà di metodi di preparazione sono stati proposti, tra cui l'aggiunta di trombina, plasma, e agar gel. L'effetto principale di questi metodi è concentrare il materiale cellulare, dopo che è stato prelevato. Un obiettivo futuro per il nostro studio potrebbe essere quello di utilizzare e confrontare tali metodiche, per valutare effettivamente quale tra queste sia in grado di incrementare l'adeguatezza del campione e la resa diagnostica.
- Inoltre, si dovrebbe fornire materiale sempre più adeguato quantitativamente e qualitativamente per valutare nel dettaglio la presenza o meno di caratteristiche architettoniche (ponti intercellulari, perle cornee ecc.) che possano consentire una tipizzazione e subtipizzazione del carcinoma del polmone.
- Affinando le metodiche di allestimento del prelievo ma soprattutto stabilendo un protocollo di richiesta chiaro e ben delineato è fondamentale aumentare la percentuale dei campioni da sottoporre ad analisi molecolare nei pazienti candidati a questo tipo di indagine.

Bibliografia

- 1 Thunnissen E., Kerr K.M., Herth F.J.F. *et al.* (2012) The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer*. Apr; LXXVI (1):1-18.
- 2 Bulman W., Saqi A., Powell C.A. (2012) Acquisition and Processing of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens in the Era of Targeted Lung Cancer Chemotherapy. *Am J Respir Crit Care Med*. Mar 15; CLXXXV (6): 606-611.
- 3 Nakajima T., Yasufuku K., Saegusa F. *et al.* (2013) Rapid On-Site Cytologic Evaluation During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Nodal Staging in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. May; XCV (5): 1695-1699.
- 4 Van der Heijden E., Casal R.F., Trisolini R. *et al.* (2014) Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial-needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration*. LXXXVIII (6): 500-517.
- 5 Amin E.N., Russell C.D., Shilo K. *et al.* (2013) Diagnostic Value of Blood clot core during Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspirate. *Lung*. Jun; CXCI (3): 305-309.
- 6 Leonardo E. (2001) *Morfologia Molecolare. Principi generali e diagnostica sistematica*. libreriauniversitaria.it.
- 7 Yung R.C.W., Otel S., Illei P. *et al.* (2012) Improvement of cellularity on cell block preparation using the so-called tissue coagulum clot method during endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle-aspiration. *Cancer Cytopathol*. Jun 25; CXX (3): 185-195.
- 8 Nathan N.A., Narayan E., Smith M.M. *et al.* (2000) Improved Preparation and its efficacy in diagnostic Cytology. *Am J Clin Pathol*. Oct; CXIV (4): 599-606.
- 9 Gauchotte G., Vignaud J.M., Ménard O. *et al.* (2012) A combination of smears and cell blocks preparations provides high diagnostic accuracy for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Virchows Arch*. Nov; CDLXI (5): 505-512.
- 10 Kossakowski C.A., Morresi-Hauf A., Schnabel P.A. *et al.* (2014) Preparation of cell blocks for Lung Cancer Diagnosis and Prediction: Protocol and experience of a High-Volume Center. *Respiration*; LXXXVII: 432-438.
- 11 Sanz-Santos J., Serra P., Andreo F. *et al.* (2012) Contribution of cell blocks obtained through endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to the diagnosis of lung cancer. *BMC Cancer*. Jan 21; XII: 34.
- 12 Alici I.O., Demerci N.Y., Yılmaz A. *et al.* (2014) The combination of cytological smears and cell blocks on endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates allows a higher diagnostic yield. *Virchows Arch*. CDLXII: 323-327.
- 13 Loukeris K., Vazquez M.F., Sica G. *et al.* (2012) Cytological cell blocks: predictors of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma subtypes. *Diagn Cytopathol*. May; XL (5): 380-387.
- 14 Travis W.D., Brambilla E., Riely G.J. (2013) New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. Mar 10; XXXI (8): 992-1001.
- 15 AIOM (2014) *Linee Guida. Neoplasie del Polmone*. Milano.



Il cell block e il clot core come metodiche complementari alla citologia per la tipizzazione e per la diagnosi molecolare del tumore del polmone: analisi della nostra casistica su prelievi transbronchiali

*Pamela Lotti, Fausto Leoncini, Camilla Eva Comin, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

Fino a poco tempo fa, la divisione dei carcinomi polmonari in SCLC e NSCLC era adeguata e sufficiente per la selezione della terapia. Con l'introduzione di nuovi farmaci biologici, è diventato obbligatorio classificare la neoplasia in maniera più specifica mediante indagini più sofisticate e con un approccio multidisciplinare. La diagnosi del tumore del polmone comporta l'individuazione e la completa classificazione in tipi e sottotipi istologici che si possono ottenere mediante l'analisi immunohistochimica e i test molecolari. L'analisi delle mutazioni genetiche nelle cellule neoplastiche, come la mutazione del gene EGFR, di KRAS o i riarrangiamenti di ALK, è diventata fondamentale per la scelta del miglior trattamento possibile.

Per consentire un'indagine diagnostica estesa, è necessario che il campione di tessuto prelevato sia adeguato e sufficiente, al fine di ridurre la necessità di una ulteriore biopsia¹ e che la tecnica che si usa sia il meno invasiva possibile. In tal senso l'avvento di metodiche mini invasive come l'agoaspirato ottenuto da TBNA tradizionale o tramite EBUS-TBNA si sono dimostrati molto utili nella stadiazione del cancro del polmone. Tali metodiche però non forniscono quantità di materiale paragonabile ai prelievi biotici ottenuti con metodiche molto più invasive come la mediastinoscopia, quindi si deve cercare di ottimizzare il più possibile il materiale in nostro possesso. Per fare ciò si può ricorrere all'allestimento del materiale ottenuto dal prelievo transbronchiale con metodiche di citoinclusione come il cell block e il clot core. Tali tecniche di citoinclusione permettono di trasformare un cam-

* Pamela Lotti, Dirigente medico, U.O. Medicina 2 Ospedale di Prato. Fausto Leoncini, Medico chirurgo. Camilla Eva Comin, professore associato, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, professore associato, direttore Programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica, AOU Careggi di Firenze.

pione citologico in un preparato istologico per cui l'anatomopatologo è in grado di riconoscere l'architettura del tessuto in esame e di ottenere molteplici sezioni utilizzabili sia nelle indagini immunoistochimiche che in quelle di biologia molecolare.

Il nostro studio è focalizzato sull'analisi del contributo del cell block e del clot core nel fornire materiale qualitativamente e quantitativamente adeguato per diagnosi e stadiazione del cancro del polmone.

2. Obiettivi

Lo scopo di questo studio è:

- valutare se le nuove metodiche di campionamento, cell block e clot core, aumentano l'adeguatezza del materiale prelevato mediante EBUS-TBNA e TBNA;
- valutare quale tra le metodiche di campionamento, cell block e clot core, ha un impatto maggiore sull'aumento dell'adeguatezza del campione;
- valutare il contributo del cell block e del clot core nella tipizzazione e nella diagnosi molecolare del cancro del polmone.

3. Materiali e metodi

Questa tesi riporta i dati preliminari di uno studio effettuato da maggio a novembre 2015, presso la SOD di Pneumologia Interventistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, in collaborazione con il reparto di Anatomia Patologica.

Sono stati valutati i risultati di 86 pazienti, sottoposti ad esame broncoscopico con prelievo transbronchiale nel periodo indicato, che avevano un sospetto di tumore del polmone all'esame TC o PET-TC. Dopo avere ottenuto adeguato consenso informato, tutti sono stati sottoposti a broncoscopia con prelievi transbronchiali (TBNA) con tecnica classica, o a TBNA sotto guida ecografica (EBUS-TBNA) al fine di effettuare una corretta diagnosi e stadiazione della malattia.

Criteri di inclusione:

- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici con asse corto maggiore di 10 mm alla TC;
- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici o ilari con asse corto minore di 10 mm alla TC, ma ipercaptanti alla PET;
- pazienti con confermata o sospetta neoplasia polmonare e linfonodi mediastinici con asse corto minore di 10 mm in presenza di lesione centrale;
- pazienti di età maggiore di 18 anni.

Criteri di esclusione:

- pazienti ritenuti, per motivi clinici, non idonei ad essere sottoposti a broncoscopia;
- pazienti con disordini della coagulazione o con malattie emorragiche;
- pazienti incapaci di dare un consenso informato.

I pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione sono stati sottoposti ad esame broncoscopio di scelta (TBNA o EBUS-TBNA); il materiale agoaspirato è stato recuperato e successivamente si sono allestiti diversi tipi di campioni, tra cui vetrini citologici, clot core e cell blocks, sulla base della diversa qualità e quantità del materiale prelevato.

4. Tecniche di allestimento dei prelievi transbronchiali

Diversi tipi di campioni citologici possono essere ottenuti durante la broncoscopia. Tra le tecniche di citoinclusione abbiamo il cell block tradizionale e il clot core. Quando in pazienti con tumore del polmone la biopsia non può essere effettuata a causa delle dimensioni, della localizzazione della lesione o per la presenza di comorbidità, se la lesione o i linfonodi sono raggiungibili mediante TBNA si può pensare di ricorrere proprio a tecniche di citoinclusione.

Nel nostro studio sono stati allestiti vetrino citologico, preparati in strato sottile, cell block tradizionale e clot core.

4.1 Vetrino citologico

Nei preparati ottenuti per striscio il materiale viene deposto su un vetrino e strisciato con cura per non danneggiare le cellule; gli strisci dovrebbero essere costituiti da un solo strato cellulare, in preparazioni più spesse infatti, i reagenti possono venire intrappolati tra gli strati e rendere difficile l'interpretazione dei risultati. Gli strisci dovrebbero essere fissati il più rapidamente possibile per evitare fenomeni di essiccamento e/o degenerazione cellulare, questa può essere fatta con immersione in alcol etilico al 95%, fissativo spray o fissazione in aria.

Una delle metodiche citologiche più importanti che negli ultimi anni ha facilitato il lavoro del broncoscopista è la rapid on-site evaluation (ROSE).

La ROSE dei campioni aspirati, infatti, assieme alla preparazione del cell-block, sono considerate tecniche efficaci per ottimizzare il rendimento e l'efficienza dell'EBUS-TBNA.

Il ruolo del citopatologo on site è:

- definire se il materiale è adeguato o meno per ogni prelievo effettuato;
- decidere se il materiale è sufficiente per una diagnosi di certezza, anche solo dopo un prelievo;
- formulare una diagnosi preliminare;
- allestire preparati e campioni per le eventuali indagini di completamento diagnostico e prognostico;
- prevedere la possibilità di eseguire le indagini molecolari necessarie nel sospetto di adenocarcinoma.

In una grande metanalisi, il ROSE è stato associato ad un aumento della sensibilità dell'EBUS-TBNA, che varia dal 80% all'88%, senza tuttavia aumentare la durata del procedimento. Tale metodica permette al broncoscopista di acquisire materiale adeguato attraverso l'agoaspirazione, e il lavoro combinato con il citopatologo può garantire che una quantità sufficiente di materiale possa essere raccolto per la diagnosi citologica e per montare il cell block che è fondamentale soprattutto per l'indagine molecolare e immunoistochimica².

La sensibilità del ROSE, può essere migliorata con l'uso della colorazione rapida con Papanicolau ma non è in grado di aumentare la resa diagnostica dell'EBUS-TBNA³.

Il vantaggio maggiore della tecnica ROSE, tuttavia, è rappresentato da una importante diminuzione di procedure addizionali, specie nel caso di una prima diagnosi. Infatti, nel corso dell'EBUS, la rapid on-site evaluation può contribuire a diminuire il numero di regioni linfonodali che devono essere esaminate. Se ROSE indica la presenza di metastasi in N3 o N2, un'aspirazione addizionale di ulteriori regioni non è necessaria e può quindi essere omessa.

Altro vantaggio è rappresentato dal fatto che c'è una concordanza molto alta tra il ROSE e la diagnosi finale, uguale all'89,1% nello studio di Trisolini e al 94,3% nello studio di Nakajima.

Lo stesso studio, inoltre, dimostra che non c'è un'evidenza significativa che dimostri vantaggi o svantaggi sulla base del costo della metodica⁴.

4.2 Cell block tradizionale

Sebbene altre preparazioni siano in grado di conferire maggiori dettagli citomorfologici, il cell block è riconosciuto per la sua somiglianza a un preparato istologico, con il potenziale di poter identificare le caratteristiche architettoniche simili a quelle osservate nelle sezioni istologiche. Inoltre, questa tecnica, ha la capacità di rendere disponibile molteplici sezioni di tessuto multiple per le prove complementari, tra cui colorazioni speciali, analisi immunoistochimica e diagnostica molecolare. I cell blocks sono micro biopsie incorporate in paraffina.

I cell block sono stati ottenuti e processati dopo che il prelievo aveva già fornito materiale sufficiente per allestire un minimo di due vetrini, quindi non tutti i prelievi effettuati su di una stazione linfonodale hanno potuto fornire materiale per le diverse indagini citologiche, ciò può rappresentare un limite che verrà analizzato più avanti.

Dopo la preparazione dei vetrini citologici, l'ago e la siringa utilizzati per il prelievo del materiale, vengono svuotati in una provetta contenente 60 ml di formalina (Formalina Neutra Tamponata). Qualsiasi coagulo residuo o frammento di tessuto, è stato rimosso accuratamente con l'ausilio di un altro ago. L'intero materiale è stato quindi inviato al centro di Anatomia Patologica dell'AOUC di Careggi per essere processato e analizzato.

4.3 Clot core

Il materiale prelevato durante EBUS-TBNA, viene espulso attraverso l'ago su un vetrino, mediante l'utilizzo di una siringa. Il materiale espulso è abbondante e francamente ematico. Questo viene lasciato coagulare all'aria per alcuni minuti, e una volta coagulato viene trasferito in una provetta contenente formalina al 10% mediante l'utilizzo di un ago smussato. Questo 'blocchetto' di tessuto viene quindi in parte processato e colorato con ematossilina e eosina ed in parte utilizzato per l'analisi immunoistochimica e molecolare.

Dato che l'EBUS-TBNA è una procedura relativamente nuova, molti modi per aumentare l'accuratezza diagnostica sono stati e saranno anche in futuro studiati. Tre studi suggeriscono che, ottenendo un clot core durante l'EBUS-TBNA si può aumentare il rendimento diagnostico della procedura⁵.

5. Risultati

Un totale di 106 prelievi sono stati eseguiti mediante TBNA o EBUS-TBNA in 86 pazienti; i prelievi sono stati fatti in diverse stazioni linfonodali ritenute sospette alla TAC o PET-TAC, o in lesioni di massa. L'età media dei pazienti è di 65 anni, 52 sono di sesso maschile, 34 sono di sesso femminile.

5.1 Adeguatezza del campione

La tabella 1 mostra che dei 106 prelievi in esame 58 sono stati ottenuti mediante TBNA, mentre 48 sono stati ottenuti mediante EBUS -TBNA. Il citoincluso è risultato adeguato in

48/58 (82,7%) dei campioni ottenuti mediante TBNA, ed in 45/48 campioni ottenuti tramite EBUS-TBNA (93,7%).

Le stazioni linfonodali più esaminate mediante queste tecniche sono state: la sottocarenale (N7), con una percentuale del 28,3%, e la paratracheale (N4) nel 21,7% dei casi.

Con i prelievi effettuati sono stati allestiti 76 cell block e 36 clot core. In sei casi è stato allestito sia il cell block che il clot core.

Dai dati che abbiamo ottenuto, abbiamo constatato che i cell block presentano materiale cellulare adeguato, caratterizzato dalla presenza di linfociti e/o cellule neoplastiche in 68 casi (89,4% dei cell block esaminati).

Tra i campioni allestiti mediante clot core, abbiamo avuto 29 campioni adeguati (80,5%) e 7 inadeguati (19,4%).

La citologia tradizionale, analizzata sui 106 prelievi, è risultata adeguata in 91 casi (85,8 % dei vetrini esaminati) (cfr. Tab. 2).

Nella figura 1 si può osservare che è stata ottenuta una adeguatezza superiore del cell block rispetto al vetrino tradizionale.

Di conseguenza l'inadeguatezza del campione in esame presenta percentuali lievemente più alte per il vetrino tradizionale rispetto al cell block.

Unendo i dati ottenuti dal cell block e dal clot core dei prelievi effettuati, si può osservare che i preparati risultati adeguati sono 96 (85,7%) mentre i campioni inadeguati dall'unione delle due metodiche di citoinclusione si sono ridotti a 15 pari al 13,3% (cfr. Tab. 3).

Nella tabella 3 si può osservare che i livelli di adeguatezza ottenuti dall'unione delle due metodiche di citoinclusione sono assolutamente sovrapponibili alle elevate percentuali che caratterizzano la citologia tradizionale. Tuttavia, rimane sempre importante la percentuale di campioni inadeguati.

Valutando tutte e tre le metodiche di campionamento insieme l'adeguatezza del materiale in esame raggiunge una percentuale molto vicina al 100% e si riesce così ad abbattere i prelievi non adeguati. Infatti, i campioni che risultano adeguati considerando le tre metodiche (vetrino + cell block + clot core) nel loro complesso sono 104 su 106 (98,1%). L'utilizzo complementare delle varie tecniche, pertanto, incrementa l'adeguatezza dei prelievi quasi al 100%, mentre l'uso di una tecnica singola è gravato da percentuali inferiori (Fig. 2).

Uno dei problemi dei prelievi trans bronchiali è sempre stato quello dei falsi negativi. Per evitare questo si ricorre solitamente alla stadiazione con la mediastinoscopia. Dal nostro studio si evince che l'uso complementare delle metodiche di citoassistenza può aiutare a diminuire l'incidenza dei falsi negativi, in quanto vi sono 10 casi in cui un preparato istologico (cell block e/o clot core) sono risultati adeguati negativi, ma il vetrino tradizionale è risultato adeguato positivo. E vi sono due casi in cui il vetrino tradizionale è risultato adeguato negativo, mentre cell block e clot core hanno mostrato la presenza di neoplasia (adeguato positivo).

Tabella 1 – Percentuali di adeguatezza dei prelievi ottenuti tramite TBNA ed EBUS-TBNA.

	adeguato	non adeguato	totale
TBNA	48 (82,7%)	10 (17,2%)	58
EBUS-TBNA	45 (93,7%)	3 (6,25%)	48
TBNA+EBUS-TBNA	93 (87,7%)	13 (12,2%)	106

Tabella 2 – Confronto delle percentuali di campioni adeguati e non adeguati nelle tre metodiche di campionamento.

	adeguato	non adeguato
vetrino	91 (85,8%)	15 (14,1%)
cell block	68 (89,4%)	8 (10,5%)
clot core	29 (80,5%)	7 (19,4%)

Tabella 3 – Confronto delle percentuali di adeguatezza e non adeguatezza dei prelievi ottenuti da vetrino e dall'unione di cell block (CB) e clot core (CC).

	adeguati (%)	non adeguati (%)
vetrino	91 (85,8%)	15 (14,1%)
CB + CC	96 (85,7%)	15 (13,3%)

Figura 1 – Percentuali di adeguatezza e non adeguatezza per ogni tipo di allestimento.

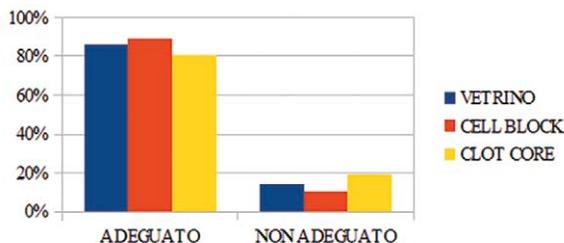
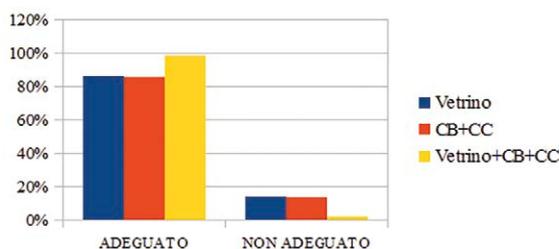


Figura 2 – Rappresentazione grafica delle percentuali di adeguatezza per il vetrino tradizionale, unione di cell block e clot core (CB + CC) e unione dei risultati ottenuti da vetrino + celle block + clot core.



Nel nostro studio 15 campioni (14%) allestiti con la metodica del citoincluso sono risultati fondamentali per determinare l'adeguatezza del prelievo e/o arrivare ad una diagnosi:

- in 10 casi il vetrino citologico è inadeguato mentre il cell block è adeguato negativo;
- in 3 casi il vetrino citologico è inadeguato, mentre il clot core è adeguato positivo;
- in un caso il vetrino citologico è adeguato negativo mentre il cell block è adeguato positivo (adenocarcinoma);
- in un caso il vetrino citologico è adeguato negativo mentre il clot core è adeguato positivo (adenocarcinoma).

Invece in 22 campioni (20%) è stato il vetrino citologico ad ottenere la adeguatezza del prelievo o a fare diagnosi di tumore del polmone:

- in 10 casi il vetrino tradizionale ha dato diagnosi di neoplasia polmonare, mentre il cell block è risultato adeguato negativo;
- in 2 campioni il vetrino è adeguato positivo mentre il cell block è inadeguato;
- in 4 campioni il vetrino è adeguato negativo mentre il cell block è inadeguato.

Quando il materiale prelevato mediante TBNA o EBUS-TBNA è stato trattato come clot core, gli adeguati positivi sono risultati 7 (19%) mentre gli adeguati negativi 22 (61,1%).

L'analisi ha poi evidenziato che 4 (11,1%) sono i campioni che hanno fornito informazioni aggiuntive fondamentali per determinare l'adeguatezza del prelievo e/o una diagnosi (Tab. 3):

- in 3 casi il clot core è risultato adeguato negativo, mentre il vetrino citologico inadeguato;
- in un caso il clot core è adeguato positivo e il vetrino citologico è negativo;
- in 4 casi, in cui si era fatta diagnosi di neoplasia con la citologia tradizionale, il clot core è adeguato negativo;
- in 3 casi, con clot core inadeguato, il vetrino è adeguato positivo;
- in 4 casi, con clot core inadeguato, il vetrino è adeguato negativo.

Le tabelle 4 e 5 mostrano nel dettaglio i dati ottenuti da cell block (CB) e da clot core rispetto al vetrino.

Tabella 4 – Confronto tra i risultati ottenuti da vetrino e da cell block (CB).

	Vetrino neg	Vetrino pos	Vetrino na
CB negativo	23	10	10
CB POS	1	18	3
CB NA	4	2	2

Tabella 5 – Confronto tra i dati ottenuti da vetrino e da clot core (CC).

	Vetrino neg	Vetrino pos	Vetrino na
CC negativo	15	4	3
CC positivo	1	6	0
CC NA	4	3	0

5.2 Tipizzazione istologica

In 41 dei 106 campioni studiati è stata fatta diagnosi di carcinoma. In due di questi casi (5%) la diagnosi è stata fatta tramite citoincluso poiché il vetrino risultava adeguato negativo. Siamo andati a verificare quale sia stata la tipizzazione istologica nei campioni risultati positivi per ETP polmonare suddivisi nei due diversi tipi di allestimento: vetrino e citoincluso (ossia l'insieme dei dati ottenuti da cell block+ clot core). La percentuale di NSCLC-NOS risultano più basse nei tra i campioni in citoincluso rispetto alle diagnosi su vetrino (cfr. Fig. 3 e Tab. 6).

Figura 3 – Distribuzione percentuale dei diversi istotipi risultati da vetrino o da citoincluso.

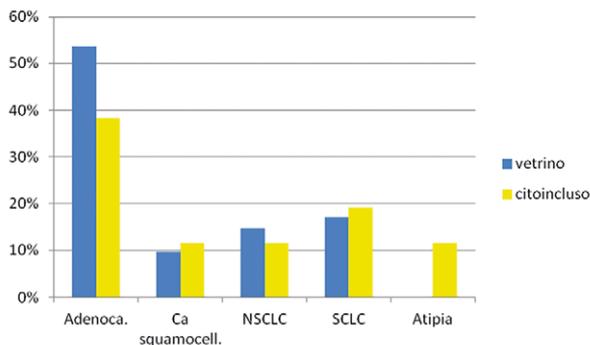


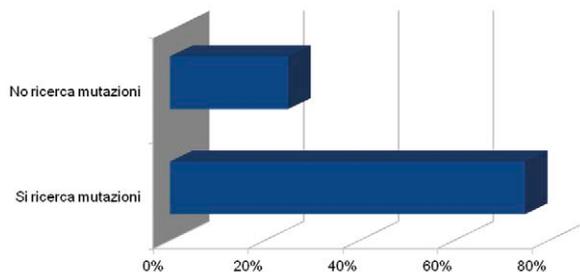
Tabella 6 – Confronto tra risultati da vetrino e da citoincluso in termini di adeguatezza e di risultato istologico.

Diagnosi	Vetrino	Citoincluso
Non adeguato	15 (14,1%)	15 (13,3%)
Adeguatezza negativa	50 (47,1%)	66 (62,2%)
Adeguatezza positiva	41 (38,7%)	26 (24,5%)
ADC	22 (53,6%)	10 (38,4%)
SQC	4 (9,7%)	3 (11,5%)
NSCLC-NOS	6 (14,6%)	3 (11,5%)
SCLC	7 (17%)	5 (19,2%)
Atipia	0	3 (11,5%)
Altro	2 (4,8%)	2 (2,8%)

5.3 Analisi molecolare

Su 17 pazienti con diagnosi di carcinoma in stadio avanzato le mutazioni sono state richieste in 13 pazienti, quindi solo nel 76,4% dei casi (Fig. 4).

Figura 4 – Percentuale dei pazienti con adenocarcinoma in stadio avanzato per i quali è stata richiesta la ricerca delle mutazioni.



L'analisi molecolare è stata eseguita in 4 preparati allestiti come citoincluso: in 3 casi su materiale allestito come cell block (18,7% dei 16 casi di carcinoma avanzato), e in un solo caso nel materiale allestito come clot core (6,2%). In 5 casi l'analisi molecolare è stata fatta su biopsia mentre in 4 casi su citologico.

In 7 pazienti la diagnosi è stata di adenocarcinoma con EGFR e K-RAS non mutati; in 2 pazienti di EGFR non mutato (su citologico, K-RAS non valutato); in 3 pazienti adenocarcinoma con mutazione K-RAS e in 1 caso adenocarcinoma ALK negativo.

6. Discussione

Il cell block e il clot core sono due metodiche di campionamento che stanno entrando prepotentemente nella pratica clinica, soprattutto negli ultimi anni.

Il nostro è uno studio preliminare che mira ad affiancarsi a quei lavori il cui scopo è stato valutare la complementarità diagnostica di cell block, clot core e della citologia tradizionale nella diagnosi del tumore del polmone.

Le metodiche di citoinclusione hanno il grande vantaggio di fornire materiale da esaminare qualitativamente e quantitativamente migliore in quanto attraverso queste si riescono ad evidenziare le caratteristiche morfologiche e architettoniche del tessuto neoplastico come se fosse una vera e propria biopsia, inoltre essendo il campione trattato come un istologico si riescono ad ottenere un numero di 'fette' di preparato sulle quali effettuare molteplici studi di immunoistochimica e di biologia molecolare.

Riuscire ad ottenere un prelievo adeguato è sicuramente il punto più importante per cercare di evitare al paziente di dover sottoporsi ad un ulteriore esame invasivo come la mediastinoscopia. In accordo con i dati presenti in letteratura l'adeguatezza dei campioni ottenuti tramite TBNA con guida EBUS è risultata molto più elevata rispetto a quelli ottenuti da agoaspirato transbronchiale *blind* sebbene non si raggiunga la significatività statistica⁶.

Nei nostri risultati abbiamo evidenziato che, tra i 76 cell blocks allestiti, 68 contengono materiale adeguato (89,4%), mentre tra i 36 clot core, 29 sono adeguati (80,5%). Tali percentuali sono molto importanti poiché, analizzando le due metodiche di citoinclusione insieme, si è ottenuta una adeguatezza (85,7%) assolutamente sovrapponibile a quella ottenuta con il vetrino tradizionale (85,7%). Conseguentemente anche la percentuale dei prelievi non adeguati è risultata sovrapponibile a quella del vetrino tradizionale (CB+CC 13,3% vs vetrino 14,1%). Sebbene possa sembrare un ottimo risultato dovremmo tendere a ridurre ulteriormente il numero dei prelievi non adeguati ad esempio cercando di ottenere prelievi meno esigui o ricorrere a metodiche di pre inclusione come per esempio quella a base di trombina. I sistemi di pre-inclusione agevolano la raccolta dell'intero sedimento, impedendo la perdita delle cellule durante i passaggi successivi.

Dai dati riportati in letteratura, si evince che la sensibilità del citoincluso varia dal 60% all'89%, e che questa variabilità, dipende dal tipo e dalle dimensioni del linfonodo in esame, dalle tecniche di agoaspirazione utilizzate, e dal tipo di campione. Kern e Haber, hanno studiato 393 casi in cui era stato allestito il cell block. In 237 casi (60,3%) i risultati sono stati confermati, mentre in 103 casi (26,2%) il citoincluso aggiungeva informazioni fondamentali per la diagnosi. Leung e Bedard hanno trovato che tutti i casi in cui il materiale era adeguato, potevano essere diagnosticati mediante citoincluso e la sensibilità era dell'86%.

Lo studio di Nathan e collaboratori mostra che materiale adeguato era presente in 296 (89,4%) cell blocks⁷.

Infine, nel più recente studio di Gauchotte e collaboratori la sensibilità del vetrino è del 72,8%, mentre quella del citoincluso è del 69,9%⁸ (Tab. 7).

Tabella 7 – Sensibilità del citoincluso: dati dalla letteratura.

Numero di casi	
Kern e Haber 1986 (n = 393)	237 (60%)
Leung e Bedard 1993 (n = 63)	54 (86%)
Nathan <i>et al.</i> 2000 (331)	296 (89,4%)
Gauchotte <i>et al.</i> 2012 (493)	276 (69,9%)

Anche Kossakowski e collaboratori nel loro studio del 2014, sottolineano che la preparazione del citoincluso a partire dal materiale prelevato mediante agoaspirazione è essenziale nell'incrementare la qualità dei test diagnostici e predittivi e che questa nuova metodica dovrebbe essere considerata come un approccio affidabile e sicuro, che presenta una importante complementarità con l'analisi citologica⁹.

La cosa più importante emersa dai nostri dati, è che in 15 casi (14%), il cell block e clot core hanno contribuito a fare diagnosi, quando il vetrino citologico tradizionale non è stato in grado di fornire informazioni, o perché il materiale era inadeguato o perché adeguato negativo: il clot core ha contribuito a fare diagnosi in 4 casi, mentre il cell block in 11.

Analizzando i dati a nostra disposizione, il cell block e il clot core, insieme al vetrino tradizionale, hanno permesso di aumentare l'adeguatezza del campione dal 90% al 98,1%. Dai nostri risultati pertanto si evince che l'utilizzo complementare delle tre metodiche di allestimento dei prelievi transbronchiali ci permette di raggiungere un'adeguatezza di quasi il 100%.

I nostri risultati, inoltre, sono in linea con quelli presenti negli studi di Sanz-Santos e collaboratori, di Gauchotte e collaboratori, e di Alici e collaboratori, che riportano un incremento dell'adeguatezza dei campioni esaminati, quando si utilizzava, insieme al vetrino tradizionale, anche il citoincluso^{8,10,11}.

Nei campioni da noi valutati tramite vetrino e cell block risultati positivi per ETP polmonare si è riscontrata una distribuzione nei vari istotipi tumorali sostanzialmente in linea con la situazione italiana. Nonostante la ridotta casistica si può notare una percentuale inferiore di NSCLC-NOS diagnosticata con il cell block, un risultato preliminare importante per raggiungere ciò che ci prefiggiamo con l'utilizzo di queste tecniche, ovvero una maggiore capacità di tipizzare le neoplasie. Anche quando siamo di fronte a note di atipia il citoincluso, ed in particolare il clot core, possono fornire importanti informazioni aggiuntive per arrivare ad una diagnosi. Come già riportato da Travis nel 2013 infatti una corretta e soprattutto precisa diagnosi anatomopatologica della neoplasia polmonare è richiesta, per offrire al paziente una terapia mirata che possa migliorare sempre più la prognosi. Un concetto fondamentale, pertanto, è che non è più pensabile di fare una diagnosi di NSCLC-NOS¹².

Lo studio di Loukeris e collaboratori dimostra inoltre che il cell block è in grado di fornire materiale aggiuntivo importante per studi morfologici che sono in grado di valutare la presenza di caratteristiche architettoniche tipiche dei vari sottotipi tumorali e quindi di tipizzare in maniera più accurata il tumore del polmone¹³.

L'altro obiettivo del nostro studio era verificare quanto queste due nuove metodiche possano contribuire nel rendere disponibile materiale aggiuntivo per effettuare ulteriori studi, come l'analisi immunoistochimica e l'analisi molecolare.

I test molecolari possono essere eseguiti in campioni ottenuti mediante diverse tecniche di prelievo: resezioni chirurgiche, biopsie endoscopiche, biopsie trans toraciche, agoaspirazione o toracentesi. Nella maggior parte dei casi di tumore al polmone in stadio avanzato, i campioni sono spesso ottenuti attraverso procedure di agoaspirazione. Diversi studi in letteratura hanno dimostrato che le mutazioni possono essere rilevate da campioni citologici soprattutto quando il materiale prelevato viene allestito come citoincluso. Come riportato precedentemente, l'analisi molecolare, secondo le linee guida, dovrebbe essere eseguita al momento della diagnosi nei pazienti affetti da adenocarcinoma polmonare in stadio avanzato, indipendentemente dalla loro storia clinica, e candidabili a ricevere terapie personalizzate¹⁰.

Su 17 casi con adenocarcinoma in stadio avanzato le mutazioni sono state richieste solo in 13 pazienti, quindi nel 76% dei casi. La relativamente bassa percentuale evidenzia che esiste un problema su chi e quando debba richiedere le indagini molecolari. Le linee guida AIOM dicono che dovrebbe essere l'oncologo a richiedere la biologia molecolare in tutti i casi di carcinoma polmonare in stadio avanzato (adenocarcinoma, carcinoma a grandi cellule e carcinoma non a piccole cellule NOS)¹⁴. Tuttavia la maggior parte dei pazienti che affinisce in broncologia non è inviata dall'oncologo. Quindi, tra le motivazioni del basso numero di analisi molecolari potrebbe esserci proprio quella di protocolli organizzativi non ben stabiliti.

L'ultimo obiettivo dello studio era quello di confrontare la resa diagnostica del cell block e del clot core, valutando quale delle due avesse fornito maggiori informazioni aggiuntive.

Dai grafici esaminati si evince che la percentuale dei preparati adeguati è superiore per il cell block sebbene il clot core abbia fornito informazioni aggiuntive aumentando la resa diagnostica.

Si rende sempre più necessaria una maggiore accuratezza diagnostica, la quale si può ottenere più facilmente con preparati istologici o simil-istologici. Il citoincluso rappresenta una metodica che può incrementare la resa diagnostica e soprattutto la specificità dell'esame, consentendo di tipizzare la neoplasia nel modo più dettagliato possibile.

7. Conclusioni

Con lo sviluppo di nuovi trattamenti personalizzati per NSCLC, i quali hanno tuttavia diversi gradi di efficacia e tossicità nei diversi sottotipi di tumori, una classificazione patologica è diventata essenziale.

Le difficoltà di una corretta diagnosi patologica, sono diminuite con l'emergere di tecniche di stadiazione mini-invasive, come l'EBUS-TBNA. Con questa tecnica, si possono ottenere vetrini citologici tradizionali, con i quali si raggiunge un'ottima sensibilità. Anche i cell blocks possono essere ottenuti mediante EBUS-TBNA, e, rispetto al vetrino tradizionale, questi presentano il vantaggio di consentire l'allestimento di sezioni cellulari maggiori e più appropriate per effettuare le diverse colorazioni immunoistochimiche e l'analisi molecolare.

È importante precisare che questo studio non ha l'intento di confrontare le diverse metodiche di allestimento dei campioni citologici, bensì mira a dimostrare che l'utilizzo complementare delle varie tecniche può fornire un maggior numero di informazioni utili ad incrementare l'adeguatezza dei prelievi. Inoltre, permette di migliorare la qualità del materiale analizzabile e ciò risulta di fondamentale importanza vista la necessità sempre maggiore di una specifica tipizzazione delle neoplasie polmonari oltre che di analisi molecolari mirate.

Il nostro lavoro dimostra che l'analisi del preparato mediante cell block e clot core è stato utile in 15 campioni, nei quali la citologia aveva dato una risposta inadeguata o non corretta.

Quando le informazioni ottenute dal materiale adeguato costituente il citoincluso sono state integrate con quelle ottenute dai vetrini citologici convenzionali, si è osservato un aumento dell'adeguatezza tecniche di prelievo (TBNA e EBUS-TBNA). Infatti, quando le tre metodiche di campionamento sono state valutate nel loro insieme, abbiamo riscontrato un'alta percentuale di preparati adeguati, pari al 98,1%. Da ciò si constata che l'utilizzo complementare delle varie tecniche può fornire un maggior numero di informazioni utili ad incrementare l'adeguatezza dei prelievi.

Come già accennato nell'introduzione, le caratteristiche morfologiche apprezzabili nel vetrino tradizionale offrono, in alcune circostanze, la possibilità di differenziare i diversi sottogruppi di carcinoma non a piccole cellule. Quando queste caratteristiche architettoniche sono visibili, possono rendere non necessaria l'analisi immunohistochimica. Il nostro studio riporta che attraverso le tecniche di citoinclusione abbiamo ottenuto una bassa percentuale di diagnosi di NSCLC-NOS a fronte però di una percentuale non trascurabile di materiale con note di atipia (quindi non tipizzato). Questo risultato può derivare dal fatto che non sempre il materiale inviato e processato è risultato ottimale e sufficiente per analisi accurate, quindi potrebbe essere interessante valutare se metodiche di pre inclusione siano in grado di aumentare la resa cellulare consentendo di tipizzare meglio la malattia. L'esser comunque riusciti a diminuire il numero di NSCLC-NOS è un risultato incoraggiante anche se ancora non rilevante visto il numero di pazienti esiguo.

In letteratura è stato più volte constatato che le due metodiche in esame possono aumentare la quantità e la qualità di materiale disponibile per l'analisi molecolare, dando così la possibilità di tipizzare meglio la malattia neoplastica. Per gli stessi motivi sopra elencati non siamo riusciti nel nostro studio ad ottenere importanti risultati dall'analisi molecolare, ma soprattutto solo nel 76,4% dei pazienti candidati è stata effettuato questo tipo di indagine. Questo risultato fa riflettere sul fatto se vi siano o meno dei protocolli organizzativi ben delineati che stabiliscano chi e quando deve richiedere le indagini di biologia molecolare.

8. Prospettive per il futuro

- Un obiettivo per il futuro è quello di aumentare il numero di preparati allestiti mediante cell block e clot core. In tal senso, un aiuto importante può essere fornito dalla citoassistenza. La presenza del citologo al momento dell'esame, infatti, può essere fondamentale per verificare l'adeguatezza del preparato citologico e utilizzare quanto più materiale possibile per l'allestimento del citoincluso.
- Per migliorare la resa cellulare e diagnostica delle sezioni di CB, una varietà di metodi di preparazione sono stati proposti, tra cui l'aggiunta di trombina, plasma, e agar gel. L'effetto principale di questi metodi è concentrare il materiale cellulare, dopo che è stato prelevato. Un obiettivo futuro per il nostro studio, potrebbe essere quello di utilizzare e confrontare tali metodiche, per valutare effettivamente quale tra queste sia in grado di incrementare l'adeguatezza del campione e la resa diagnostica.
- Inoltre, si dovrebbe fornire materiale sempre più adeguato quantitativamente e qualitativamente per valutare nel dettaglio la presenza o meno di caratteristiche architettoniche (ponti intercellulari, perle cornee ecc.) che possano consentire una tipizzazione e subtipizzazione del carcinoma del polmone.

- Affinando le metodiche di allestimento del prelievo ma soprattutto stabilendo un protocollo di richiesta chiaro e ben delineato è fondamentale aumentare la percentuale dei campioni da sottoporre ad analisi molecolare nei pazienti candidati a questo tipo di indagine.

Bibliografia

- 1 Thunnissen E., Kerr K.M., Herth F.J.F. *et al.* (2012) The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer*. Apr; LXXVI (1), 1-18.
- 2 Bulman W., Saqi A., Powell C.A. (2012) Acquisition and Processing of Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens in the Era of Targeted Lung Cancer Chemotherapy. *Concise clinical Review Am J Respir Crit Care Med*. Mar; CLXXXV (6), 606-611.
- 3 Nakajima T., Yasufuku K., Saegusa F., Fujiwara T., Sakairi Y., Hiroshima K. *et al.* (2013) Rapid On-Site Cytologic Evaluation During Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Nodal Staging in Patients With Lung Cancer. *Ann Thorac Surg*. May; XCV (5), 1695-1699.
- 4 Van der Heijden E., Casal R.F., Trisolini R. *et al.* (2014) Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial-needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Task force on specimen guidelines. *Respiration*. LXXXVIII (6), 500-517.
- 5 Amin E.N. *et al.* (2013) Diagnostic Value of Blood clot core during Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration. *Lung*. Jun; CXCI (3), 305-309.
- 6 Jurado J., Saqi A., Maxfield R., Newmark A. *et al.* (2013) The Efficacy of EBUS-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Molecular Testing in Lung Adenocarcinoma. *The annals of thoracic surgery*. Oct; XCVI (4), 1196-1202.
- 7 Nathan N.A., Narayan E. *et al.* (2000) Improved Preparation and its efficacy in diagnostic Cytology. *Am J Clin Pathol*. Oct; CXIV (4), 599-606.
- 8 Gauchotte G., Vignaud J.M., Ménard O. *et al.* (2012) A combination of smears and cell blocks preparations provides high diagnostic accuracy for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Virchows Arch*. Nov; CDLXI (5), 505-512.
- 9 Kossakowski C.A., Morresi-Hauf A., Schnabel P.A., Eberhardt R., Herth F.J.F., Warth A. (2014) Preparation of cell blocks for Lung Cancer Diagnosis and Prediction: Protocol and experience of a High-Volume Center. *Respiration*. LXXXVII (5), 432-438.
- 10 Sanz-Santos J., Serra P. *et al.* (2012) Contribution of cell blocks obtained through endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration to the diagnosis of lung cancer. *BMC center*. Jan; XXI (12), 34.
- 11 Alici I.O., Demerci N.Y., Demirag F., Karakaya J. (2013) The combination of cytological smears and cell blocks on endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirates allows a higher diagnostic yield. *Virchows Arch*. CDLXII, 323-327.
- 12 Loukeris K., Vazquez M.F., Sica G. *et al.* (2012) Cytological cell blocks: predictors of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma subtypes. *Diagn Cytopathol*. May; XL (5), 380-387.
- 13 Travis W.D., Brambilla E., Riely G.J. (2013) New pathologic classification of lung cancer: relevance for clinical practice and clinical trials. *Journal of clinical oncology*. Mar; XXXI (8), 992-1001.
- 14 AIOM (2014) *Linee Guida. Neoplasie del Polmone*. Milano.

Efficacia del training per l'EBUS con simulatore Symbionix: valutazione con questionario Ebus-Stat

Patrizio Palermo, Simone Scarlata, Ariela Tofani, Lorenzo Corbetta*

Abstract

The Endobronchial Ultrasound Skills and Task Assessment Tool (EBUS-Stat), è stato recentemente testato e convalidato⁶, ma non è mai stato utilizzato per valutare le competenze pratiche e teoriche dei partecipanti ad un corso di formazione con l'utilizzo di simulatori di realtà virtuale.

Lo scopo di questo studio è quindi quello di testare l'affidabilità del metodo di valutazione a 10 items EBUS-Stat per la misura dell'apprendimento della tecnica EBUS-TBNA, applicato su un gruppo di 15 tirocinanti del Master di Pneumologia Interventistica – anno 2014-2015.

Il punteggio medio globale alla valutazione basale (pre-training con simulatore) è risultato $56,1/100 \pm 9,5$ valutabile come intermedio e dopo training con simulatore è risultato significativamente aumentato a $62,5/100 \pm 4,8$ Ds ($p = 0,004$). L'aumento più significativo è risultato nei punteggi pre e post-addestramento delle sezioni 8-10 di EBUS-Stat relativi alla conoscenza e interpretazione delle immagini TC e alla correlazione con le immagini EBUS ($20,7 \pm 4,2$ Ds vs $24,9 \pm 2,5$ Ds; $p=0,002$) mentre non significativi i punteggi ottenuti nei sottogruppi 1-7 di EBUS-Stat inerenti alla valutazione delle competenze pratiche ($35,4 \pm 6,9$ Ds vs $37,7 \pm 4,8$ Ds; $p=0,134$). Valutando ulteriormente i sottogruppi la differenza pre-post degli items 1-2 non è risultata significativa ($8,9 \pm 0,5$ VS $7,4 \pm 1,6$; $p=0,310$) mentre lo è stata quella 3-7 ($26,1 \pm 1,0$ vs $30,9 \pm 2,3$; $p = 0,01$).

In conclusione il miglioramento complessivo dopo training con simulatore virtuale dimostrato dalla differenza dei punteggi totali pre e post addestramento ottenuti con EBUS-Stat, conferma il ruolo altamente formativo dell'utilizzo di simulatori di realtà virtuale nel miglioramento delle conoscenze teoriche, delle capacità tecniche e pratiche dei tirocinanti in addestramento alla procedura EBUS-TBNA. Dal confronto dei punteggi totali e parziali ottenuti con EBUS-Stat abbiamo notato che le sezioni del questionario da 3 a 10 si sono dimostrate più accurate nella misura quantitativa del progresso delle abilità dei tirocinanti di livello intermedio.

* Patrizio Palermo, ambulatorio di Pneumologia, Casa di Cura convenzionata San Marco di Latina. Simone Scarlata, Unità di Fisiopatologia Respiratoria, Policlinico Universitario Campus Biomedico di Roma. Ariela Tofani, SOD di Broncoscopia diagnostico-interventistica, Università di Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore Master di II livello in Pneumologia Interventistica, Università di Firenze.

I. Introduzione

La broncoscopia con agoaspirato transbronchiale ecoguidato con sonda lineare (EBUS-TBNA) rappresenta un'innovazione fondamentale nella pneumologia interventistica, consentendo al pneumologo di raggiungere un alto livello di accuratezza diagnostica nella stadiazione mediastinica del cancro del polmone e, in misura minore, nelle patologie toraciche benigne ed ematologiche¹. La complessità di questa tecnica diagnostica avanzata può rendere la curva di apprendimento per i principianti un processo che richiede alti costi e lunghi tempi². Determinare l'approccio migliore per garantire una formazione sistematica ed efficiente, è destinato a diventare un problema principale nei prossimi anni. Tuttavia, studi precedenti hanno dimostrato come sia presente una significativa eterogeneità nei corsi di formazione EBUS-TBNA tra tutor e principianti³, ciò sottolinea quanto sia importante convalidare misure oggettive per la valutazione delle competenze individuali.

Purtroppo, i modelli tradizionali utilizzati per l'apprendimento, basati sulla supervisione di un tutor durante l'approccio del principiante sul paziente patologico, non si sono dimostrati ottimali per la formazione EBUS, dal momento che sono associati: ad un aumento del tempo dell'intervento, ad una più alta dose di farmaci somministrati per la sedazione ed aumento del tasso di complicanze³.

Konge e colleghi⁴ hanno recentemente affermato che un programma di formazione per l'apprendimento dell'EBUS-TBNA dovrebbe essere basato su tre fasi dedicate:

- a) apprendimento teorico;
- b) formazione su simulatori virtuali;
- c) attività pratiche supervisionate sul paziente.

In effetti, la validazione di test teorici per la valutazione dell'apprendimento è attualmente in corso⁵. Diversi autori stanno suggerendo simulatori di realtà virtuale come potenziali strumenti in grado di evitare che i principianti non qualificati possano esercitare la professione in un contesto di vita reale. Inoltre, sono già disponibili strumenti in grado di valutare sia le conoscenze teoriche dell'operatore che le competenze tecniche.

Uno di questi, *The Endobronchial Ultrasound Skills and Task Assessment Tool*" (EBUS-Stat), è stato recentemente testato e convalidato⁶, ma non è mai stato utilizzato per valutare le competenze pratiche e teoriche dei partecipanti ad un corso di formazione con l'utilizzo di simulatori di realtà virtuale.

Lo scopo di questo studio è quindi quello di testare l'affidabilità del metodo di valutazione EBUS-Stat per la misura dell'apprendimento della tecnica con EBUS-TBNA, applicato su un gruppo di tirocinanti del Master di Pneumologia Interventistica – anno 2014-2015.

2. Materiali e metodi

I partecipanti allo studio sono stati reclutati tra i medici laureati che frequentano il Master di II livello dell'anno 2014-2015 in Pneumologia Interventistica promosso dall'Università degli Studi di Firenze.

All'inizio del loro percorso i partecipanti al Master sono stati invitati ad auto-valutare la propria capacità, fiducia ed esperienza in merito, indicando il numero approssimativo di esami eseguiti in ogni campo della pneumologia interventistica, compresa la procedura EBUS, attraverso la compilazione di un questionario a risposta multipla (Fig. 1).

In seguito, sono state valutate le loro abilità pratiche da parte di due tutor esperti che hanno applicato il questionario EBUS-Stat (Fig. 2), durante una simulazione di realtà

Figura 1 – Questionario utilizzato per classificare i partecipanti in base alla loro abilità teoriche e di guida pratiche del broncoscopio attraverso le vie aeree superiori e inferiori, e di stimare l'esperienza acquisita con la procedura di EBUS.

MASTER DI II LIVELLO IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA
QUESTIONARIO INIZIALE

Il presente questionario ha lo scopo di conoscere le competenze professionali e i bisogni formativi dei partecipanti per migliorare l'efficacia formativa del corso

NOME E COGNOME _____ **ETÀ** _____

Per favore compilare gli spazi bianchi o la casella relativa

- Nome del vostro istituto/città/Stato _____
- In quale tipo di struttura lavorate?
 Ospedale Ospedale universitario Servizio territoriale Altro _____
- Specialista in: Pneumologia Chirurgia Toracica Anestesia e Rianimazione Medicina Interna Altro _____
- Hai già esperienza in pneumologia interventistica?
 SI SI parziale SI sufficiente NO
- Hai uno o + pneumologi interventisti di riferimento? SI NO
- Presso la tua struttura le procedure interventistiche sono eseguite in un'Unità di Broncologia dedicata?
 SI NO
- Qual'è il tuo attuale campo di interesse principale? Broncoscopia Altri settori della pneumologia _____ Altre specialità _____
- Indica le motivazioni per frequentare il master?

- Le linee guida ACCP di pneumologia interventistica contengono specifiche raccomandazioni sul numero di procedure per acquisire competenza. Indica nella Tab. 1 il numero di procedure da te eseguite.
- In quale delle procedure elencate nella Tab. 1 ritieni di dover migliorare le tue competenze in quest'anno aggiuntivo di formazione in pneumologia interventistica?

- Per valutare la competenza professionale ritieni utile formalizzare tenere un registro del numero di procedure realizzate dal singolo professionista? SI NO
- Commenti (facoltativo)

MASTER DI II LIVELLO IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA
QUESTIONARIO INIZIALE

Tab. 1: Per favore indicate quante e quali delle seguenti procedure sono state eseguite prima dell'inizio del master:

PROCEDURA	N. DI PROCEDURE RACCOMANDATE DALLE LINEE GUIDA ACCP PER L'ACQUISIZIONE DELLA COMPETENZA IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA	LA PROCEDURA È OFFERTA NELLA TUA STRUTTURA?	NUMERO ESEGUITO
Broncoscopia flessibile con biopsia	100	SI NO	
TBNA (Agoaspirato transbronchiale)	25	SI NO	
TBNA EBUS	60	SI NO	
Biopsie polmonari transbronchiali alla cieca	-	SI NO	
Biopsie polmonari transbronchiali con guida fluoroscopica/navigatore	-		
Broncoscopia rigida	20	SI NO	
Posizionamento catetere per brachiterapia	5	SI NO	
Coagulazione con Argon Plasma etc	15	SI NO	
Elettrocauterio	20	SI NO	
Sistemi nelle vie aeree	20	SI NO	
Toracoscopia/Pleuroscopia medica	20	SI NO	
Laser terapia (Nd-YAG)	15	SI NO	
Broncoscopia con autofluorescenza	20	SI NO	
Drenaggio toracico	10	SI NO	
Crioterapia o criobiopsia	10	SI NO	
Terapia fotodinamica	10	SI NO	
Agoaspirato percutaneo toracico/biopsie (TBNA)	10 aspirati - 10 biopsie	SI NO	
Tracheostomia percutanea dilatativa	20	SI NO	
Intubazione difficile		SI NO	
Ossigenoterapia tracheale	10	SI NO	
Cambio cannula tracheostomica		SI NO	
Inserimento valvole endobronchiali e coils		SI NO	

Figura 2 – Versione italiana del Questionario di valutazione EBUS-Stat per i discenti del Master.

EBUS-STAT Strumento di valutazione 10 quesiti

Studente: _____ Anno di formazione _____
 Docente: _____ Data _____

Quesiti formativi	Sufficienza SI/No
Ogni campo è valutato separatamente Indicare per ogni campo se la manovra è effettuata su: "M" (manubrio) "S" (sinistralere) "P" (quadrate)	
1. Capacità nel manovrare lo strumento attraverso le vie aeree superiori fino alla trachea, senza difficoltà o senza traumasmi sulla mucosa: <input type="checkbox"/> Bocca e corde vocali <input type="checkbox"/> Tubo endotracheale <input type="checkbox"/> Maschera laringea	SI/No Punti ____/5
2. Abilità nel manovrare lo strumento dentro l'albero tracheobronchiale (4 punti): <input type="checkbox"/> strumento al centro delle vie aeree in assenza di traumasmi sulla mucosa;	SI/No Punti ____/4
3. Nitidezza dell'immagine ecografica (5 punti se l'immagine ottenuta è nitida, priva di artefatti): <input type="checkbox"/> Assenza di artefatti nell'immagine	SI/No Punti ____/5
4. Identificare le strutture vascolari mediastiniche di maggiori dimensioni (4 punti per ogni campo): <input type="checkbox"/> Aorta <input type="checkbox"/> Arteria Polmonare <input type="checkbox"/> Vena cava superiore <input type="checkbox"/> Vena azigos <input type="checkbox"/> Atrio sinistro	SI/No Punti ____/20
5. Identificare le stazioni linfonodali (3 a scelta tra le seguenti opzioni); 5 punti per ogni valutazione corretta): <input type="checkbox"/> 2R <input type="checkbox"/> 2L <input type="checkbox"/> 4R <input type="checkbox"/> 10R <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/> 4L <input type="checkbox"/> 10L <input type="checkbox"/> 11L <input type="checkbox"/> 11R <input type="checkbox"/> 11R1	SI/No Punti ____/15
6. Abilità nell'uso dell'ecografo (2 punti per ogni campo): <input type="checkbox"/> Quadagno <input type="checkbox"/> Profondità <input type="checkbox"/> Segnale/Doppler	SI/No Punti ____/6
7. Capacità nell'eseguire un EBUS-TBNA: <input type="checkbox"/> far avanzare l'ago attraverso il canale operativo (posizione neutra) <input type="checkbox"/> Tenere l'ago in posizione di sicurezza <input type="checkbox"/> girare la vite della guaina <input type="checkbox"/> far avanzare e bloccare la guaina quando tocca la parete <input type="checkbox"/> girare la vite dell'ago <input type="checkbox"/> far avanzare l'ago usando la tecnica "jab" <input type="checkbox"/> visualizzare l'ingresso dell'ago dentro al linfonodo <input type="checkbox"/> muovere su o giù lo stiletto diverse volte <input type="checkbox"/> rimuovere lo stiletto <input type="checkbox"/> attaccare la siringa <input type="checkbox"/> iniziare l'aspirazione <input type="checkbox"/> muovere l'ago su e giù dentro al linfonodo per circa 10-15 volte <input type="checkbox"/> togliere l'aspirazione <input type="checkbox"/> ritirare l'ago dentro alla guaina <input type="checkbox"/> sbloccare e rimuovere l'ago e la guaina.	SI/No Punti ____/15
8. Analisi dell'immagine TC (1 punto per ogni valutazione corretta; obiettivo 10 punti) <input type="checkbox"/> Image 1 <input type="checkbox"/> Image 2 <input type="checkbox"/> Image 3 <input type="checkbox"/> Image 4 <input type="checkbox"/> Image 5 <input type="checkbox"/> Image 6 <input type="checkbox"/> Image 7 <input type="checkbox"/> Image 8 <input type="checkbox"/> Image 9 <input type="checkbox"/> Image 10	SI/No Punti ____/10
9. Analisi dell'immagine EBUS (1 punto per ogni valutazione corretta; obiettivo 10 punti) <input type="checkbox"/> Immagine 1 <input type="checkbox"/> Immagine 2 <input type="checkbox"/> Immagine 3 <input type="checkbox"/> Immagine 4 <input type="checkbox"/> Immagine 5 <input type="checkbox"/> Immagine 6 <input type="checkbox"/> Immagine 7 <input type="checkbox"/> Immagine 8 <input type="checkbox"/> Immagine 9 <input type="checkbox"/> Immagine 10	SI/No Punti ____/10
10. Valutazione dell'iter decisionale in ognuna delle seguenti situazioni (2 punti per ogni valutazione corretta; obiettivo 10 punti) <input type="checkbox"/> Image 1 <input type="checkbox"/> Image 2 <input type="checkbox"/> Image 3 <input type="checkbox"/> Image 4 <input type="checkbox"/> Image 5	SI/No Punti ____/10

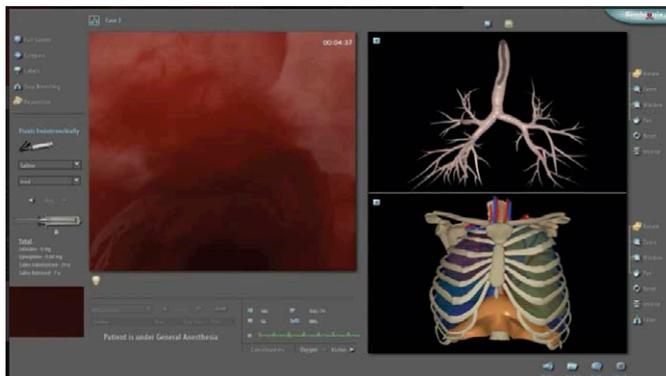
Valutazione finale Punti ____/100

virtuale ad alta fedeltà con un dispositivo dedicato (*BRONCH Mentor EBUS Simulator - Symbionix Ltd, City Airport, Israele*) (Figg. 3-4). Al termine della valutazione di base, i partecipanti sono stati sottoposti a quattro ore di sessione teorica finalizzata a fornire una formazione completa sulla fisica ad ultrasuoni, consigli pratici, tra cui una descrizione generale su tipi di aghi da utilizzare, tecniche di campionamento, punti di riferimento ecografici per l'esplorazione sistematica del mediastino e delle stazioni nodali, così come le principali evidenze esistenti in letteratura a sostegno dell'approccio EBUS nella pratica clinica.

Figura 3 – Immagine dell'hardware utilizzato per l'addestramento virtuale (BRONCH Mentor EBUS Simulator – Symbionix Ltd, City Airport, Israele).



Figura 4 – Immagine del software utilizzato per l'addestramento virtuale (BRONCH Mentor EBUS Simulator – Symbionix Ltd, City Airport, Israele).



In seguito, tutti hanno trascorso le successive tre ore di pratica con il simulatore sotto la supervisione di personale qualificato ed esperto.

La sessione di training è stata eseguita mediante l'utilizzo del Modulo Essenziale EBUS del BRONCH Mentor – Symbionix, che offre un ambiente di addestramento con esercizi dedicati e casi clinici completi.

Gli esercizi dedicati permettono di approfondire:

a) l'interpretazione delle immagini ecografiche e l'identificazione di punti di repere rilevanti, mostrando i rapporti anatomici tra linfonodi e strutture vascolari in accordo con la classificazione IASLC (2009);

b) l'apprendimento teorico e la pratica della tecnica di campionamento EBUS-TBNA, fornendo istruzioni passo passo al tirocinante e fornendo feedback immediati in merito all'efficacia e alla sicurezza di ogni tentativo di campionamento.

La sezione riguardante i casi clinici offre un ambiente ad alta fedeltà di simulazione, contornato da un supporto educativo completo caratterizzato da:

a) esperienza realistica EBUS-TBNA: visione contemporanea endoscopica ed ecografica con realistica sensibilità da contatto della sonda ad ultrasuoni (US) con la parete; vasi sanguigni pulsanti; variabile ecogenicità dei linfonodi; Colordoppler; possibilità di modificare guadagno/contrasto e profondità US; completa funzionalità aghi EBUS e risultati realistici delle biopsie dei linfonodi campionati;

b) rappresentazione ad alta fedeltà del paziente: caratteristiche anatomiche e fisiologiche realistiche; possibilità di scelta di sedazione superficiale o anestesia generale; gestione avanzata del paziente e immagini TC dettagliate per ogni caso clinico;

c) opzioni didattiche per il miglioramento della comprensione dell'ambiente di lavoro e della procedura: possibilità di attivare etichette anatomiche; guida vocale in tempo reale; visualizzazione esterna; video tutorial; registrazione degli obiettivi raggiunti e molto altro.

Infine per la valutazione dell'apprendimento è stato riapplicato il metodo EBUS-Stat (Fig. 2).

2.1 Auto-valutazione pre-test

All'inizio del Master, ad ogni partecipante è stato chiesto di auto-valutare le proprie conoscenze teoriche e pratiche nella tecnica EBUS.

Abbiamo chiesto di segnalare il numero di broncoscopie e procedure EBUS precedentemente eseguite. Il questionario somministrato (Fig. 1) è stato utilizzato per classificare i partecipanti in base alla loro abilità teoriche e di guida pratiche del broncoscopio attraverso le vie aeree superiori e inferiori, e di stimare l'esperienza acquisita con la procedura di EBUS.

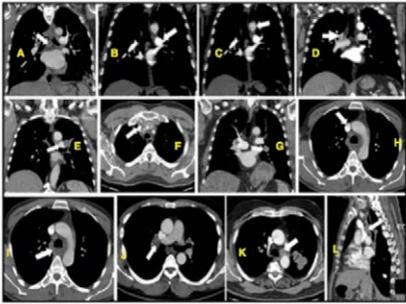
2.2 Metodo di valutazione EBUS-Stat

Si tratta di un metodo di valutazione composto da 10 sezioni specificamente progettato per essere utilizzato nella verifica dell'apprendimento della procedura EBUS-TBNA.

I punti da 1 a 7 testano le abilità pratico-tecniche, mentre gli elementi da 8 a 10 (Figg. 5, 6 e 7) permettono di valutare le conoscenze in campo di Tomografia Computerizzata (TC) e broncoscopia ecoguidata (EBUS), in particolare valutano l'abilità nel riconoscimento e la correlazione delle immagini TC. Questo strumento è già stato provato e validato sia su procedure broncoscopiche reali⁷, e recentemente anche su simulatori di realtà virtuale.

Figura 5 – Nel dettaglio l'elemento 8 di EBUS-Stat (versione italiana) somministrato ai tirocinanti.

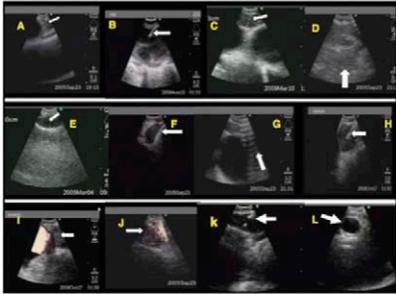
Item 8



ITEM 8: Abbinare le immagini TC (da A a L) alle corrispondenti descrizioni (solo una risposta per ogni immagine):			
_____	_____	_____	_____
Vena cava superiore adiacente a 4R	Vena anonima adiacente a 2R	Arteria polmonare adiacente a 4L	Arco dell'aorta adiacente a 4L
_____	_____	_____	_____
Vena azygos adiacente a 4R	Stazione 7 adiacente all'atrio sinistro	Stazione 11L adiacente a parenchima polmonare	Stazione 10R in proiezione coronale
_____	_____	Nessuna risposta	
Stazione 4L in proiezione assiale	Arteria polmonare adiacente a 10L		

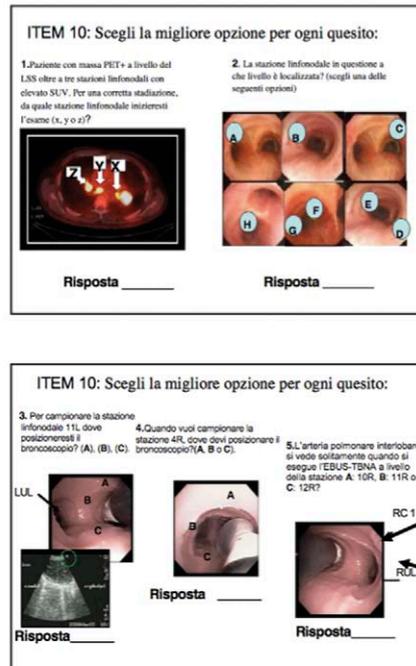
Figura 6 – Nel dettaglio l'elemento 9 di EBUS-Stat (versione italiana) somministrato ai tirocinanti.

Item 9



ITEM 9: Abbinare le immagini EBUS (da A a L) alle corrispondenti descrizioni (solo una risposta corretta per ogni immagine):			
_____	_____	_____	_____
Stazione 4R adiacente all'arteria polmonare, alla Vena cava superiore e all'aorta discendente	Ago attraversa comp letamente	Ago che non ha centrato il linfonodo bersaglio	Stazione 4L adiacente all'aorta e all'arteria polmonare
_____	_____	_____	_____
Stazione 4L adiacente all'arteria polmonare	Ago all'interno del linfonodo	Polmone normale	Artefatti
_____	_____	Nessuna risposta	
Stazione 7 adiacente all'atrio sinistro	Linfonodi ilari e polmone normale		

Figura 7 – Nel dettaglio l'elemento 10 di EBUS-Stat (versione italiana) somministrato ai tirocinanti.



2.3 Analisi dei dati

Abbiamo analizzato il livello base di competenza dei partecipanti, l'associazione tra il livello misurato di apprendimento e l'accuratezza dell'autovalutazione iniziale.

Le differenze tra i punteggi medi ottenuti con EBUS-Stat all'inizio del corso e dopo la sessione di training, sono state valutate tramite il T-Test di Student e confrontati i punteggi globali. Per valutare il ruolo ponderale degli elementi relativi al sottogruppo delle abilità tecniche dei vari elementi che compongono l'EBUS-Stat sono state studiate le differenze statisticamente significative per ogni singolo elemento di valutazione pre e post-formazione.

3. Risultati

3.1 Analisi dei dati basali

Quindici tirocinanti hanno completato con successo il protocollo. Un partecipante, effettuata la valutazione di base, pur proseguendo nella formazione, non ha portato a termine la seconda valutazione e quindi è stato escluso dallo studio.

Il punteggio medio globale alla valutazione basale (pre-training con simulatore) è risultato $56,1 \pm 9,5$ Ds. Considerando che il punteggio massimo ottenibile con EBUS-Stat è 100, il valore medio di 56,1 definisce il livello di competenza dei partecipanti come intermedio. La media relativa alla sola valutazione delle competenze tecniche di base (sezione

1-7 di EBUS-Stat) è stata di $35.4/55 \pm 6.9$ Ds; il valore ottenuto dagli elementi di valutazione delle abilità dei partecipanti nel correlare le immagini TC e nel riconoscimento delle immagini ecografiche con EBUS è stato $20.7/30 \pm 4.2$ Ds.

Analizzando i dati emerge che i partecipanti hanno ottenuto i punteggi più alti negli elementi 1 e 2 di EBUS-Stat con $7,4/9 \pm 1,6$ Ds, ulteriore riconferma del livello di alta confidenza nelle competenze di base broncoscopiche dei tirocinanti all'inizio dello studio. Al contrario, i dati ottenuti dall'analisi delle valutazioni relative ai punti da 3 a 10 di EBUS-Stat sono stati eterogenei e il confronto dei punteggi ottenuti generalmente poco significativo.

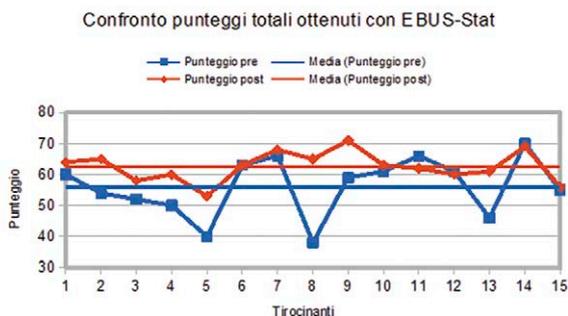
Confronto dei punteggi ottenuti con metodo Ebus-Stat pre e post-training con simulatore virtuale

Tabella 1 – Confronto tra i punteggi medi ottenuti prima e dopo il programma di formazione.

Ebus-stat	Pre-training	Post-training	p
Sezione 1-10	$56,1 \pm 9,5$	$62,5 \pm 4,8$	$p = 0,004$
Sezione 1-7	$35,4 \pm 6,9$	$37,7 \pm 4,8$	$p = 0,134$
Sezione 1-2	$7,4 \pm 1,6$	$8,9 \pm 0,5$	$p = 0,003$
Sezione 8-10	$20,7 \pm 4,2$	$24,9 \pm 2,5$	$p = 0,002$
Sezione 3-7	$26,1 \pm 1,0$;	$30,9 \pm 2,3$	$p = 0,01$

Confrontando i punteggi ottenuti con EBUS-Stat pre-training con quelli ottenuti post-training con simulatore virtuale abbiamo notato un miglioramento statisticamente significativo nel punteggio globale passando da $56,1 \pm 9,5$ Ds prima dell'addestramento a $62,5 \pm 4,8$ Ds al termine della formazione con una $p=0,004$ (Fig_12_10), a supporto dell'ipotesi di affidabilità del metodo di valutazione EBUS-stat per la misura dell'apprendimento della tecnica con EBUS-TBNA, applicato su un gruppo di tirocinanti di livello intermedio.

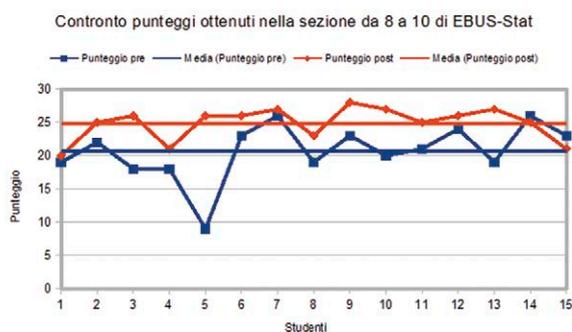
Figura 8 – Confronto tra i punteggi totali ottenuti con metodo di valutazione EBUS-Stat pre e post-training.



Per verificare l'effetto dispersivo dei dati, ritenendo che l'alta conoscenza delle tecniche di broncoscopia di base all'inizio della formazione dei partecipanti al Master, potesse avere un effetto mascherante sul punteggio cumulativo dei sottogruppi 1-7 di EBUS-Stat, abbiamo analizzato anche le differenze pre e post-addestramento escludendo dall'analisi statistica i risultati relativi ai punti 1 e 2 di EBUS-Stat, trovando che le medie dei punteggi ottenuti nei sottogruppi 3-7 di EBUS-stat pre e post mostrano una differenza statisticamente significativa ($26,1 \pm 1,0$ Ds vs $28,9 \pm 2,3$ Ds; $p < 0,001$) (Tab. 1).

È interessante sottolineare che un aumento statisticamente significativo nei punteggi pre e post-addestramento è emerso analizzando i punteggi ottenuti nelle sezioni 8-10 di EBUS-Stat relativi alla conoscenza e interpretazione delle immagini TC e alla correlazione con le immagini EBUS ($20,7 \pm 4,2$ Ds vs $24,9 \pm 2,5$ Ds; $p = 0,002$) (Fig. 9). Non significativi i punteggi ottenuti nei sottogruppi 1-7 di EBUS-Stat inerenti alla valutazione delle competenze pratiche ($35,4 \pm 6,9$ Ds vs $37,7 \pm 4,8$ Ds; $p=0,134$). Valutando ulteriormente i sottogruppi la differenza pre-post degli items 1-2 non è risultata significativa ($8,9 \pm 0,5$ vs $7,4 \pm 1,6$; $p=0,310$) mentre lo è stata quella 3-7 ($26,1 \pm 1,0$ vs $30,9 \pm 2,3$; $p = 0,01$).

Figura 9 – Confronto tra i punteggi ottenuti nella sezione da 8 a 10 di EBUS-Stat.



4. Discussione

Il miglioramento complessivo dei tirocinanti dopo training con simulatore virtuale dimostrato dalla differenza dei punteggi totali pre e post addestramento ottenuti con EBUS-Stat, conferma il ruolo altamente formativo dell'utilizzo di simulatori di realtà virtuale nel miglioramento delle conoscenze teoriche, delle capacità tecniche e pratiche dei tirocinanti in addestramento alla procedura EBUS-TBNA. Questo dato suggerisce l'integrazione nei programmi di formazione di simulatori ad alta fedeltà.

Dal confronto dei punteggi totali e parziali ottenuti con EBUS-Stat abbiamo notato che le sezioni del questionario da 3 a 10 si sono dimostrate più accurate nella misura quantitativa del progresso delle abilità dei tirocinanti di livello intermedio.

L'EBUS-Stat si è dimostrato un affidabile metodo di valutazione generale, ma risultano perfezionabili le sezioni 1 e 2 che come evidenziato nello studio possono creare un bias se il metodo è applicato per valutare un campione di tirocinanti con un livello di base teorico-pratico intermedio sulle principali procedure broncoscopiche.

La maggior parte dei partecipanti ha infatti dimostrato un'ottima conoscenza di base delle competenze tecniche relative alla broncoscopia flessibile e una buona capacità di identificare i punti di riferimento anatomici all'interno delle vie aeree superiori e inferiori. Carenti sono state invece le competenze teoriche e pratiche in merito all'EBUS-TBNA in particolare all'inizio del corso di formazione.

I risultati ottenuti offrono senz'altro un importante spunto di riflessione per il miglioramento del metodo EBUS-Stat e il supporto di metodi di insegnamento che prevedano l'utilizzo di simulatori ad alta fedeltà.

Bibliografia

- 1 Colt H.G., Mohsen D., Septimiu M. (2011) Scientific evidence and principles for the use of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration. *Expert review of medical devices*. VIII (4), 493-513.
- 2 Wahidi M.M. *et al.* (2014) Learning experience of linear endobronchial ultrasound among pulmonary trainees. *CHEST*. CXLV (3), 574-578.
- 3 Stather D.R. *et al.* (2015) Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology*. XX (2), 333-339.
- 4 Konge L. *et al.* (2015) How to learn and to perform endoscopic ultrasound and endobronchial ultrasound for lung cancer staging: A structured guide and review. *Endoscopic ultrasound*. IV (1), 4.
- 5 Savran M.M. *et al.* (2014) Development and validation of a theoretical test in endosonography for pulmonary diseases. *Respiration*. LXXXVIII (1), 67-73.
- 6 Davoudi M. *et al.* (2012) Endobronchial ultrasound skills and tasks assessment tool: assessing the validity evidence for a test of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration operator skill. *American journal of respiratory and critical care medicine*. CLXXXVI (8), 773-779.

Algoritmo decisionale nella scelta della cannula tracheale in situazioni tracheali complesse

*Antonella Sarni, Mariano Pennisi, Lorenzo Corbetta**

I. La tracheostomia

La tracheostomia (TCT) è stata uno dei primi atti chirurgici descritti nell'antichità: la prima descrizione è stata trovata nei Rag Veda Hindu del 2000 a.C., che descrivono guarigioni con incisione della gola. L'incisione chirurgica della trachea per l'immediato sollievo dalla asfissia fu eseguita da un medico romano nel 124 a.C. La prima cannula tracheale di Fabricius di Acquapendente era semplice, corta, rigida, ma già con due alette per non scivolare in trachea e per fissarla al collo. Nel secolo scorso la TCT permise di salvare tanti bambini durante le epidemie di difterite e di poliomielite. Nel 1956 veniva eseguita la tracheotomia percutanea al posto di quella chirurgica. Nel 1985 il chirurgo toracico P. Ciaglia presenta un originale tecnica di tracheotomia percutanea dilatativa (PDT): la tracheotomia percutanea secondo il metodo Ciaglia^{2,3,4}

La tracheotomia è l'incisione chirurgica della trachea, finalizzata ad aprire una via respiratoria alternativa a quella naturale, temporanea: il mantenimento del tramite richiede l'utilizzo di una CT, che evita il collasso dei tessuti molli (Fig. 1). Per tracheotomia (TCT), invece, si intende la creazione di un'apertura permanente della trachea mediante abboccamento della breccia tracheale alla cute cervicale^{5,6}. La TCT modifica l'anatomia del collo e altera la meccanica respiratoria, con riduzione dello spazio morto respiratorio, variazione dei volumi respiratori, alterazione del calibro tracheale, modificazione dei flussi e delle pressioni inspiratorie ed espiratorie, alterazione della temperatura, umidità e particolato dell'aria inspirata, esponendo il paziente a rischi di complicanze tracheali e aumento delle resistenze bronchiali. Quando le alte vie aeree sono escluse, l'aria inspirata, non è adeguatamente condizionata con sistemi esterni di umidificazione, potendo occorrere deficit di funzionamento delle ciglia vibratili, ispessimento delle secrezioni mucose, deterioramento della funzione polmonare ed aumento del rischio di infezione^{7,8}. In tabella 1 sono indicate le principali patologie polmonari che possono condurre il paziente alla TCT. Le principali indicazioni all'esecuzione della TCT, quindi, sono^{9,10,11}:

* Antonella Sarni, ASL di Latina. Mariano Pennisi, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi Firenze.

- ostruzione delle vie aeree superiori: corpi estranei, traumi, infezioni, tumori della laringe, fratture facciali;
- compromissione della funzione respiratoria: trauma della testa che porta perdita di coscienza, poliomielite bulbare, malattie neuromuscolari;
- aiuto allo svezzamento dal supporto ventilatorio nei pazienti in terapia intensiva;
- aiuto alla detersione delle secrezioni delle vie aeree superiori.

Figura 1 – Cannula tracheostomica in posizione. [Fonte: Boston Medical Products, Trachs.com, 2014, 3]

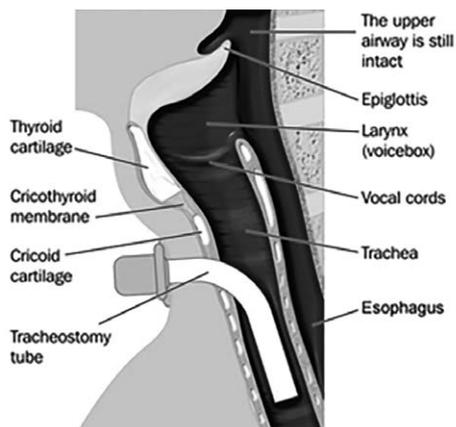


Tabella 1 – Possibili cause di tracheotomia. [Adattamento da Johns Hopkins Medicine, online, Types of Tracheostomy Tubes, 2016]

Patologie delle vie aeree	Pneumopatie	Altre patologie
Tumori	Prolungato supporto respiratorio, come nella displasia broncopolmonare (BPD).	Malattie neuromuscolari che paralizzano od indeboliscono i muscoli del torace ed il diaframma.
Laringectomia		
Infezioni, come epiglottidite o croup	Malattie polmonari croniche per ridurre lo spazio morto anatomico.	Aspirazione correlata a problemi muscolari o sensori della gola.
Stenosi subglottidea		
'rete' sottoglottidea	Lesioni della parete toracica.	Fratture delle vertebre cervicali con lesione del midollo spinale.
Tracheomalacia		
Paralisi delle corde vocali (VCP)	Disfunzione diaframmatica.	Coma od alterazioni gravi della vigilanza di lunga durata.
Lesioni o spasmi laringei		
Anormalità congenite delle vie aeree		Chirurgia ed ustioni maxillo-facciali.
Macroglossia o micrognatia con blocco aereo		
Sindromi di Treacher – Collins e Pierre – Robin		Anafilassi.
Lesioni severe di collo o bocca		
Ustioni delle vie aeree da inalazione di materiale corrosivo, fumo o vapore		
O.S.A.S.		
Ostruzione da corpi estranei		

L'inserimento di una cannula endotracheale avviene con tracheostomia chirurgica, in cui viene creato un vero stoma con la sutura dei lembi tracheali superiore ed inferiore alla

cute al 2°-4° anello tracheale con tecnica chirurgica, oppure con la cricotirotomia o minitracheostomia, in cui si inserisce una cannula di piccolo diametro attraverso la membrana crico-tiroidea, oppure con la tracheostomia percutanea dilatativa (PDT), in cui si inserisce una CT convenzionale al 1°-2° anello tracheale con tecnica percutanea¹².

2. Le cannule tracheostomiche

La CT è un dispositivo indispensabile per conservare pervia la TCT, fornendo una sicura via ventilatoria in patologie ostruttive delle vie aeree superiori e protezione dal rischio di inalazione. Permette un accesso alle vie aeree inferiori e la rimozione delle loro secrezioni. Assicura un valido collegamento a ventilatori ed altri presidi respiratori e salvaguarda, se possibile, la fonazione del Paziente. La CT, inoltre, riduce lo spazio morto anatomico da 150 a 50 ml e le resistenze ai flussi dei gas, migliorando la ventilazione alveolare; stabilisce una completa separazione tra vie aeree e digestive, permettendo nei Pazienti coscienti la ripresa di una normale alimentazione; consente, infine interventi di otorinolaringoiatria, come una laringectomia⁶.

2.1 Le caratteristiche delle cannule tracheostomiche

Materiale: i materiali utilizzati per la costruzione delle CT devono rispondere a precise caratteristiche di atossicità¹³; i materiali più utilizzati sono 1) il polivinilcloruro (PVC), il più utilizzato, termosensibile, atossico, radioopaco, confortevole per il paziente, e riduce il rischio di lesioni tracheali (Fig. 2)¹⁴ 2) il silicone, più duro, con elevata tollerabilità, non termosensibile, resiste allo sviluppo di colonizzazione e biofilm batterici, sterilizzabile in autoclave, presenta costi elevati (Fig. 3)¹⁵. Infine 3) il metallo (argento, ottone, ottone argentato, oro, acciaio), percannule utilizzate per TCT di lunga durata o permanenti: alcune loro caratteristiche, come la mancanza di cuffia o di connettore universale da 15 mm, ne limitano l'utilizzo a pochi e selezionati pazienti (Fig. 4). *Diametro:* in passato le

Figura 2 – Cannula in PVC. [Fonte: Rusch – Teleflex catalogo italiano 2013, 11]

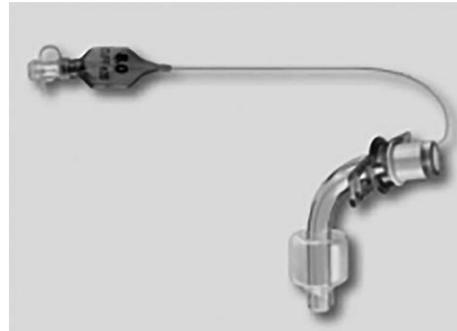


Figura 3 – Cannula in silicone. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 20]



Figura 4 – Cannule metalliche.



Figura 5 – ID delle cannule e al peso del paziente. [Fonte: Tubes and Trachs A to Z, Bob Kacmarek, Harvard Medical School Massachusetts General Hospital, Boston, 5-10-13 Focus, diapositiva 16]

Guidelines for Infant, Pediatric and Adult Tracheostomy Tube Sizes

Weight	Inner Diameter in mm (ID)
Premature < 2 kg	2.5 cuffless Neonatal
Newborn 3-5 kg	3.0 – 3.5 cuffless Neonatal
Infant 6-9 kg	3.5 – 4.0 Neonatal
Child 10-11 kg	4.0 Pediatric
Child 12-14 kg	4.5 Pediatric
Child 15-18 kg	5.0 Pediatric
Child 19-22 kg	5.5 Pediatric
Older child 24-28 kg	6.0 cuffed
Child/pre-teen 30-36 kg	6.5 cuffed
Adults	7.0- 9.0

Figura 6 – Misure da determinare per la giusta dimensione della CT. [Fonte: Covidien AG Products, 2011]

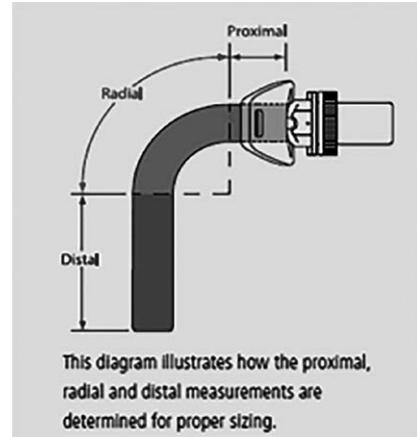


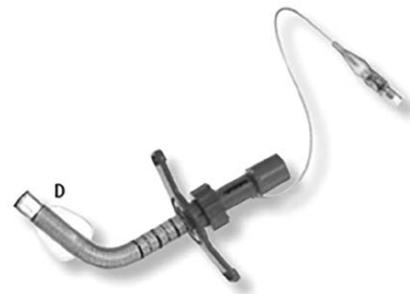
Figura 7 – Misure da determinare per la giusta dimensione della CT. [Fonte: Covidien AG Products, 2011]

ORDERING INFORMATION

Description	Catalog Number							
	Extension		Total Length	Proximal Length	Radial Length	Distal Length	Disposable Inner Cannula	
I.D.	O.D.	Cuffed					Cuffless	Cannula
Distal 5.0 mm	9.6 mm	90 mm	5.0 mm	37.0 mm	48.0 mm	50XLUCD	50XLTUD	50XL TIN
Proximal 5.0 mm	9.6 mm	90 mm	20.0 mm	37.0 mm	33.0 mm	50XLJCP	50XLJUP	50XL TIN
Distal 6.0 mm	11.0 mm	95 mm	8.0 mm	38.0 mm	49.0 mm	60XLUCD	60XLTUD	60XL TIN
Proximal 6.0 mm	11.0 mm	95 mm	23.0 mm	38.0 mm	34.0 mm	60XLJCP	60XLJUP	60XL TIN
Distal 7.0 mm	12.3 mm	100 mm	12.0 mm	39.0 mm	49.0 mm	70XLUCD	70XLTUD	70XL TIN
Proximal 7.0 mm	12.3 mm	100 mm	27.0 mm	39.0 mm	34.0 mm	70XLJCP	70XLJUP	70XL TIN
Distal 8.0 mm	13.3 mm	105 mm	15.0 mm	40.0 mm	50.0 mm	80XLUCD	80XLTUD	80XL TIN
Proximal 8.0 mm	13.3 mm	105 mm	30.0 mm	40.0 mm	35.0 mm	80XLJCP	80XLJUP	80XL TIN

Tracheostomy tubes 10box, disposable inner cannula 10box. Supplied with both cotton twill tape and adjustable tracheostomy tube holder (TTH).

Figura 8 – Cannula angolata. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 17]



CT venivano identificate in base alle dimensioni del diametro esterno (OD) con la classificazione di Jackson¹⁶, ancora utilizzata per le cannule metalliche. Oggi la classificazione utilizzata tiene conto del diametro interno (ID) della cannula, scelto in base alle dimensioni dello stoma tracheale. Non tutte le cannule endotracheali, tuttavia, hanno un diametro interno uguale in tutta la lunghezza; in questi casi si fa riferimento all'ID prossimo alla flangia. Nella scelta della cannula ID e OD sono importanti: un ID sottodimensionato comporta un aumento delle resistenze al flusso aereo e difficoltosa gestione delle secrezioni; un OD sovradimensionato comporta un difficoltoso posizionamento, maggiore traumatismo sulle pareti tracheali e sullo stoma cutaneo; un OD sottodimensionato comporta aumento delle perdite, maggiore pressione di cuffiaggio e fuoriuscita di secrezioni dallo stoma. Le cannule generalmente hanno un calibro tra 9,4 e 13,8 mm nell'adulto, ma sono di solito disponibili nelle grandezze per neonato, pediatriche e per adulti (Fig. 5)¹⁷.

Lunghezza: è un parametro molto variabile che dipende dalla ditta produttrice (generalmente è compresa tra i 65 e gli 81 mm) (Fig. 6)¹⁷.

Forma: le CT possono essere di forma angolata, utilizzate nelle PDT, o a semicerchio, utilizzate per le TCT di lunga durata o permanenti. Le CT angolate hanno due braccia: orizzontale, che si continua con la flangia, e verticale endotracheale, con la curvatura centrale ad angolo ottuso. Questa forma è sicuramente quella più anatomica. Nelle CT a semicerchio, invece, le due braccia si continuano l'una nell'altra senza formare un vero angolo; questa forma è tipica delle CT rigide e semirigide (metalliche, PVC), solitamente dotate di contro-cannula (Figg. 7-8).

2.2 Componenti della cannula tracheostomica

Cannula: è la parte che viene inserita nella trachea; mantiene la TCT pervia e consente la respirazione spontanea o assistita, nonché un'accurata pulizia delle secrezioni.

Mandrino (otturatore): posto all'interno della cannula, serve per facilitarne l'introduzione rendendo la manovra atraumatica. Va rimosso subito dopo l'introduzione della cannula.

Contro-cannula o cannula interna (se in dotazione): è inserita dentro la cannula dopo il posizionamento, serve a mantenere la cannula pulita evitando che questa debba essere rimossa durante le manovre di pulizia. Dotata generalmente di un raccordo universale 15 mm. esterno. La cannula interna ha un blocco per impedire che venga tossita via, da rimuovere alla pulizia.

Cuffia: è un manicotto intorno alla cannula distale che viene gonfiato a bassa pressione. Permette la ventilazione senza perdite d'aria, protegge le vie aeree da possibili inalazioni e limita i traumi sulla mucosa. È collegata, mediante un tubicino, ad un palloncino esterno alla flangia, che permette di verificare lo stato di tensione della cuffia nella trachea.

Valvola unidirezionale (valvola fonatoria): è un accessorio che elimina la necessità di usare il dito per chiudere la CT e consentire la fonazione. Permette all'aria di entrare durante la inspirazione mentre si chiude durante l'espirazione, indirizzando l'aria verso le vie respiratorie superiori e quindi verso le corde vocali (Fig. 11)¹⁸.

Flangia: è una lamina, posta in posizione perpendicolare rispetto alla cannula, che ne impedisce la caduta nel lume tracheale, ed è provvista di sistemi di ancoraggio al collo. Normalmente è saldata alla cannula ma esistono modelli in cui essa può scorrere permettendo l'adattamento alle diverse esigenze dei

Figura 9 – Cannula a semicerchio. [Fonte: Rusch – Teleflex catalogo italiano 2013, 11]



Figura 10 – Componenti della cannula tracheostomica. [Fonte: Linea Guida per la gestione del Paziente con Trachotomia nell'ambito riabilitativo, Clinica Hildebrand, Brissago, 7, I-cure-030.

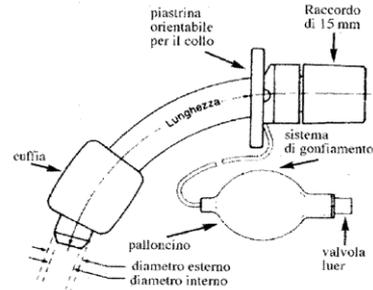
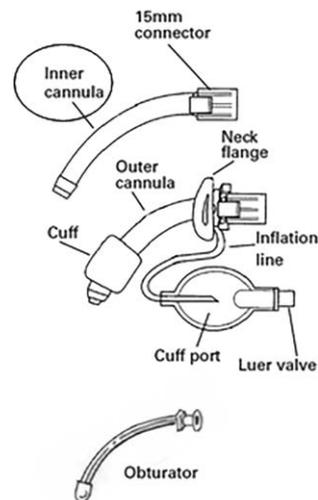


Figura 11 – Componenti della cannula tracheostomica. [Fonte: Linea Guida per la gestione del Paziente con Trachotomia nell'ambito riabilitativo, Clinica Hildebrand, Brissago, 7, I-cure-030.



pazienti (Fig. 12). Sulla sua superficie esterna è indicata ogni caratteristica distintiva della CT (Fig. 13).

Connettore o raccordo esterno: permette di connettere alla cannula i dispositivi di terapia respiratoria e comunicazione; di solito la lunghezza è 15 mm. Nelle CT angolate senza contro cannula esso può essere fuso alla flangia o essere rimovibile. Nelle cannule a semicerchio di solito è saldato alla contro-cannula. Le sue funzioni sono il permettere di collegare il terminale del respiratore, e poter estrarre agevolmente la contro-cannula.

Punta: l'estremità endotracheale della cannula, è smussa, rotonda o a becco di flauto, ed ha una sezione cilindrica perpendicolare all'asse lungo del braccio endotracheale, in modo da formare con questo un angolo di 90°.

Cannule di riserva pluriuso o monouso: utilizzate durante la pulizia o rimozione della contro-cannula; la prima non è dotata di raccordo, la seconda sì ed è in dotazione con le CT cuffiate.

Tipi di cannule tracheali: cuffiate, non cuffiate, fenestrate, CT con caratteristiche particolari. Cannule cuffiate: la cannula è dotata di cuffia sul terzo distale della cannula; la cuffia è gonfiabile a bassa pressione per mezzo di un manometro o siringa e consente di mantenere una buona tenuta sulla parete tracheale. La pressione della cuffia non deve superare i 20/25 mmHg per evitare lesioni tracheali e va mantenuta costante, per consentire volumi di ventilazione costanti durante la ventilazione meccanica intensiva o integrata (VMI). Svantaggi: maggior trauma nel cambio, possibilità di rottura della cuffia e/o usura del sistema di gonfiaggio, possibili lesioni da decubito e da compressione ischemizzante sulla mucosa, evitabile in parte sgonfiando periodicamente la cuffia nell'arco della giornata, controllando la pressione della cuffia 2 volte al giorno e utilizzando cuffie a bassa pressione. La cuffia dovrebbe essere gonfiata quando si usano i ventilatori e sgonfiata se il paziente sta usando una valvola fonatoria (Fig. 14)¹⁹. Cannule non cuffiate: il loro utilizzo è indicato in assenza di problemi di deglutizione, durante training di rimozione della cannula e qualora sia necessario mantenere la bronco-aspirazione. Inoltre, il loro uso può essere riservato ai pazienti avviati ad un programma di adattamento alla ventilazione non invasiva. L'utilizzo di queste cannule permette la fonazione a cannula chiusa, la riduzione del rischio di insorgenza decubiti tracheali, una maggior facilità di gestione, minor traumatismo durante le manovre di sostituzione; facilita l'inizio del training di svezzamento con progressiva riduzione del calibro della cannula fino alla chiusura della stomia. Svantaggi: è difficilmente utilizzabile durante la VMI e non vengono prevenuti episodi di inalazione e sanguinamento della trachea (Fig. 15)²⁰. Cannule fenestrate: sono dotate di contro-cannula e vengono utilizzate in pazienti con le corde vocali, in grado di parlare. La fenestrazione, posta nel dorso della cannula a circa 2 cm dalla flangia è presente anche nella contro-cannula, consente il passaggio di aria attraverso le corde vocali e con esso la fonazione e l'utilizzo della ventilazione, e riduce il rischio di lesioni della mucosa durante le manovre di broncoaspirazione. Precauzioni con la cannula fenestrata: le manovre di aspirazione devono essere effettuate solo dopo aver posizionato la contro-cannula non fenestrata. Sono subito da segnalare eventuali ostacoli, sanguinamenti durante le manovre di introduzione o di uscita della contro-cannula. Vantaggi: permettono il passaggio di aria alle corde vocali e la possibilità alla persona di parlare. Svantaggi: maggior complessità di gestione, manipolazione della contro-cannula che po-

Figura 12 – Valvola fonatoria. [Fonte: *Tracheostomy Tube Adult Home Care Guide*, Mallinckrodt, 25.



Figura 13 – Tubo tracheostomico Portex a flangia variabile.



Figura 14 – Flangia con le caratteristiche della cannula. [Fonte: Teleflex catalogo italiano 2013]

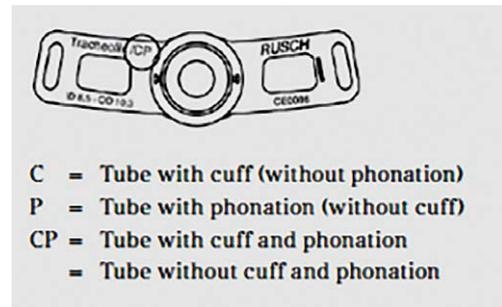


Figura 16 – Cannula non cuffiata. [Fonte: Johns Hopkins Medicine, online, Types of Tracheostomy Tubes]



Figura 15 – Cannula cuffiata. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008]



Figura 17 – Cannule fenestrate non cuffiate. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 5]

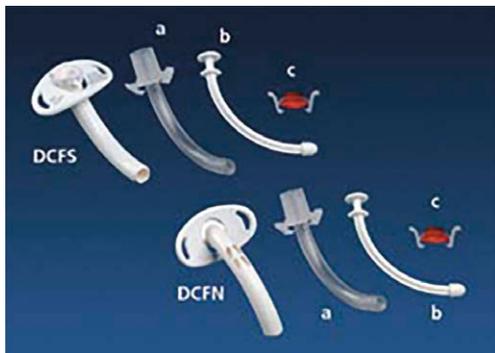


Figura 18 – Cannule fenestrate cuffiate. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 4]



trebbe determinare un maggiore rischio di contaminazione batterica e maggiore facilità di insorgenza dei granulomi a livello della fenestrazione (Fig. 16)²¹. Cuffiate e fenestrate: vengono utilizzate nelle persone che, per problemi respiratori, necessitano di ventilazione assistita e in quelle sottoposte ad interventi conservativi del distretto cervico-facciale. Simantiene la fonazione anche quando sono collegati al respiratore (Fig. 17). *Non* cuffiate e non fenestrate: vengono utilizzate nella fase post-operatoria di interventi cervico-facciali, in Pazienti in respiro spontaneo con TCT di lunga durata o tracheotomia, oppure in persone che necessitano di aspirazioni frequenti e non sottoposte a respirazione assistita. Vantaggi: fonazione (esclusi i laringectomizzati) a cannula chiusa, riduzione del rischio di decubito tracheale, facilità di gestione, minor trauma sostitutivo. Svantaggi: mancata prevenzione di episodi di inalazione (Fig. 18).

2.3 Cannule con caratteristiche particolari

Cannula a T di Montgomery: indicazioni sono le stenosi alte ed estese laringo-tracheali, nei ripetuti islocamenti dello stent di Dumon, in pazienti non collaboranti con severe patologie neurologiche e pazienti in cui è più sicura tenere aperta la tracheotomia; il paziente può respirare e parlare. Non si può usare con la IPPV; presenta difficoltà nell'aspirazione; non è cambiabile in corsia (Figg. 19-20). L'indicazione maggiore è la stenosi a sede sottoglottica e le stenosi cicatriziali in generale cicatriziali (post-intubazione, post-tracheotomia, post-traumatiche), dove gli altri stent in silicone possono dare problemi di migrazione. La branca ascendente non deve essere a contatto con la superficie inferiore delle corde vocali per la possibile formazione di granulomi. Il posizionamento si attua in sicurezza con il broncoscopio rigido^{22,23}.

Cannula tracheostomica fonatoria: cannula progettata per assistere il paziente nella fonazione; quando la cuffia è gonfiata per indurre adesione sulla parete tracheale, una linea gassosa è connessa mediante un port ad una fonte di ossigeno, con flusso di gas fissato, a 4-6 litri/minuto, che passa attraverso la laringe permettendo al paziente di parlare con voce sussurrata. È un valido aiuto contro le barriere psicologiche e di comunicazione per tutti i pazienti con TCT (Figg. 21, 22 e 23 Portex Trach-TalkTM)²⁴.

Cannula tracheostomica con lunghezza aggiuntiva: la lunghezza aggiuntiva sull'asse orizzontale permette l'accessibilità dell'aria nei pazienti anatomicamente grossi e con 'collo taurino'; quelle a lunghezza aggiuntiva distale sono indicate in stenosi, tracheomalacia (TM) e 'trachee lunghe' (Figg. 24-25-26). Le cannule con estensione di lunghezza (Extra-long) possono essere: Extra-proximal lenght (porzione esterna), Extra-distal lenght (porzione interna).

Le Extra-distal lenght possono disporre di 2 cuffie gonfiabili indipendenti sulla estremità più bassa e sulla cannula di estensione, che permettono flessibilità nel sigillare la cannula in posizioni alternative, per ridurre il danno sulle pareti, o aumento della chiusura gonfiando entrambe le cuffie nello stesso momento: sono indicate per patologie tracheali come fistole, stenosi distali e TM (Fig. 27); alcune sono armate, dotate di filo metallico a spirale che previene la torsione e costrizione del tubo, molto flessibile, ed hanno una flangia mobile, che permette di raggiungere la lunghezza voluta: si comportano da Extra-distal e da Extra-proximal lenght^{6,9,25} (Figg. 28-29).

Cannule da minitracheostomia: la minitracheostomia è una semplice procedura chirurgica in cui una piccola e pratica cannula (4.0 mm I.D.) è inserita in trachea attraverso la membrana crico-tiroidea, usando bisturi ed introduttore. Permette l'aspirazione (10 Fr), la somministrazione di ossigeno, lavaggio bronchiale e somministrazione di farmaci nebulizzati. È indicata

Figura 19 – Cannule fenestrate cuffiate. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 4]



Figura 20 – Cannula non cuffiata, né fenestrata. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 20]



Figura 21 – Cannula a T di Montgomery. [Fonte: IV Corso La Gestione del Paziente del Paziente Tracheostomizzato Dalla Terapia Intensiva alla Lungodegenza, 23 marzo 2008 – Policlinico Multimedia IRCCS Sesto San Giovanni]

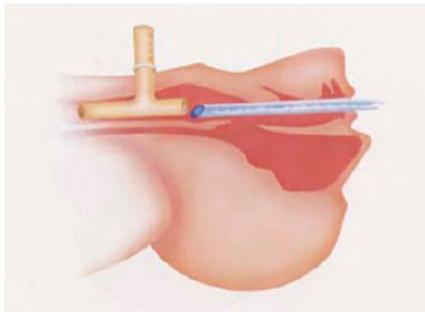


Figura 22 – Cannula a T di Montgomery. [Fonte: IV Corso La Gestione del Paziente del Paziente Tracheostomizzato Dalla Terapia Intensiva alla Lungodegenza, 23 marzo 2008 – Policlinico Multimedia IRCCS Sesto San Giovanni]

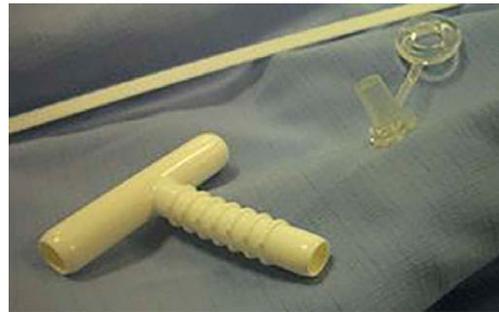


Figura 23 – Cannule fonatorie. [Fonte: IV Corso La Gestione del Paziente del Paziente Tracheostomizzato Dalla Terapia Intensiva alla Lungodegenza, 23 marzo 2008 – Policlinico Multimedia IRCCS Sesto San Giovanni, diapositiva 65]



Figura 24 – Cannule fonatorie. [Fonte: IV Corso La Gestione del Paziente del Paziente Tracheostomizzato Dalla Terapia Intensiva alla Lungodegenza, 23 marzo 2008 – Policlinico Multimedia IRCCS Sesto San Giovanni, diapositiva 65]

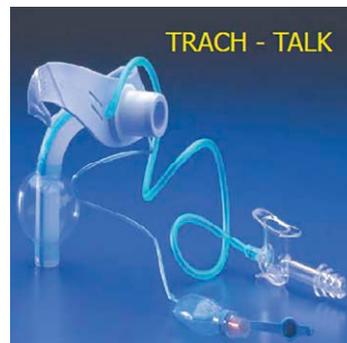


Figura 25 – Meccanismo della cannula fonatoria (Portex Trach-Talk™). [Fonte: Tracheostomy Care Handbook, SIMS Portex Inc, 1998, 16]

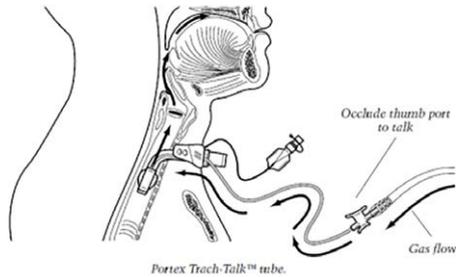


Figura 27 – ‘Trachea lunga’, stenosi tracheale o malacia: cannula Shiley™ Tracheosoft™ XLT tube con estensione distale. [Fonte: Covidien Products, 2011]



Figura 29 – Cannula a doppia cuffia. [Fonte: IV Corso La Gestione del Paziente del Paziente Tracheostomizzato Dalla Terapia Intensiva alla Lungodegenza, 23 marzo 2008 – Policlinico Multimedita IRCCS Sesto San Giovanni, diapositiva 62]



Figura 26 – ‘Collo taurino’: cannula Shiley™ Tracheosoft™ XLT con estensione prossimale. [Fonte: Covidien Products, 2011]



Figura 28 – Allungamento variabile delle cannule Tracheoflex™. [Fonte: Rusch – Teleflex catalogo italiano 2013, 5]



Figura 30 – Cannula a flangia variabile. Portex® Bivona® Adult TTS™ Adjustable Neck Flange Hyperflex™ Tracheostomy Tubes, [Fonte: Tubes and Trachs A to Z, Bob Kacmarek, Harvard Medical School, Massachusetts General Hospital, Boston, 5-10-13 Focus, diapositiva 13]

Bivona Mid-Range Aire-Cuf Extra Length

- Extra long
 - 100 to 130 mm long depending on size
- Flexible
 - Adjusts easily to unusual airway/tracheal anatomy
- Use for patients needing both proximal and distal extra length
- Use adjustable flange
 - To bypass extensive tracheal abnormalities (stenosis, malacia, etc)



primariamente nei pazienti con problemi d'insufficiente espettorazione e nell'ultima fase dello svezzamento (Fig. 30).

Cannula con cuffia ad alto volume e bassa pressione: la cuffia è la principale causa di ischemie della mucosa tracheale: si ha un'iniziale sofferenza ischemica a 22 mmHg ed ostruzione totale dei capillari a 37 mmHg; sgonfiare la cuffia quando non è necessaria, per esempio quando la persona è in respiro spontaneo e mantenere la pressione della cuffia tra 18 e 22 mmHg, perché un danno ischemico prolungato può provocare una stenosi permanente: per valori inferiori a 18 mmHg è possibile una polmonite *ab ingestiis*; per valori superiori a 22 mmHg è possibile una stenosi tracheale. È necessario verificare la pressione della cuffia con i manometri. Inoltre, una pressione della cuffia troppo elevata causerebbe l'estensione della cuffia stessa oltre l'estremità della cannula, rischiando di limitare o bloccare del tutto il flusso di aria. Alcune cuffie ad alto volume e bassa pressione interna prevedono il minimo trauma per le mucose: il volume di inflazione della cuffia di 12 cc. permette la chiusura delle vie aeree, essendo maggiore di quello delle normali cannule per adulto (5 -7 cc di aria in base alle indicazioni previste dalle schede tecniche). La cannula Bivona Fome-Cuf, ad esempio, con cuffia a bassa pressione ed alto volume, utilizza l'espansione passiva di una schiuma per gonfiare la cuffia, usabile in alternativa all'aria nei casi di persistenti 'perdite d'aria' durante la ventilazione meccanica (Fig. 31)²⁶. Lanz™ System della Covidien ha la possibilità di controllo e limiti della pressione della cuffia per l'intera durata della intubazione e ventilazione; il monitoraggio della pressione della cuffia significa prevenzione delle complicanze. Questo sistema regola automaticamente la pressione per minimizzare il rischio di danno mucoso: attraverso la valvola di controllo incorporata nella cannula mantiene la pressione di cuffia sempre sotto i 34 cm H₂O, anche a differenti altitudini nel trasporto aereo (Fig. 32)²⁷. L'aspirazione misconosciuta è causa di frequenti polmoniti associate a ventilazione (Ventilator Associated Pneumonia VAP)^{28,29,30}. Esistono cannule che hanno una cuffia con parete ultrasottile ed un sistema di chiusura diverso, che, associato al sistema EVAC sembra prevenire efficacemente le VAP (Fig. 33, SealGuard™, per esempio)^{31,32,33}.

EVAC e Subglottic Secretion Drainage (SD): una delle maggiori cause di infezioni bronco-polmonari nei Pazienti con ventilazione a lungo termine è l'aspirazione dallo spazio subglottideo; il drenaggio di questo riduce significativamente il rischio di infezione respiratoria; usando regolarmente il drenaggio con cannula HI-LO EVAC™, per esempio, è stata dimostrata la riduzione di incidenza di polmonite nosocomiale nelle U.T.I. durante l'intubazione prolungata di oltre il 50%^{34,35,36}. Le cannule tracheostomiche con questo sistema hanno un lume addizionale per migliorare l'accesso allo spazio subglottideo, e questo lume è integrato nella parete terminale della cannula, con un'apertura dorsale prossima alla cuffia: così permette l'aspirazione dello spazio subglottideo e la semplice e rapida rimozione delle secrezioni in questa area critica, con aspirazione continua od intermittente, automatica o manuale.

Cannule 'su misura': per speciali problemi, speciali cannule fatte su misura. Per esempio, la Portex® Bivona Customization Services provvede cannule tracheali individuali su misura per anatomie delle vie aeree inusuali o difficili, anche in supporto ventilatorio domiciliare, fino a raggiungere la migliore compatibilità possibile con la conformazione del paziente (Fixed Flange, FlexTend™ and Adjustable Flange (Fig. 34)¹⁷.

Tubo di Montandon: usato per gli interventi chirurgici nel tracheostomizzato (Fig. 35).

Cannula a lungo termine o di mantenimento dello stoma: piccola cannula non cuffiata per mantenere aperto lo stoma del paziente che non può essere decannulato, oppure bottone tracheostomico che consiste in una cannula interna solida ed una esterna cava. Il suo uso è limitato a quando c'è rischio di aspirazione o durante la ventilazione a pressione positiva. Infine, la cannula a lungo termine di Montgomery (Fig. 36).

Figura 31 – Cannula di tracheotomia/flessibile Bivona® TTS™Hyperflex™. [Fonte: Smiths Medical Products catalogo on line 2015, 2]



Figura 32 – Cannula da minitracheotomia. [Fonte: Smiths – Portex Medical Products]



Figura 33 – Portex® Bivona® Adult Fome-Cuff® Tracheostomy Tube Kits. [Fonte: Smiths Medical Products catalogo online 2015]



Figura 34 – Lanz System™. Confronto delle pressioni di cuffia mento. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 14]

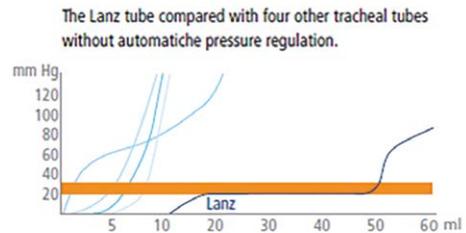


Figura 35 – Cannula SealGuard™. [Fonte: Covidien Tracheostomy Tubes and Accessories Catalogue 2008, 12]

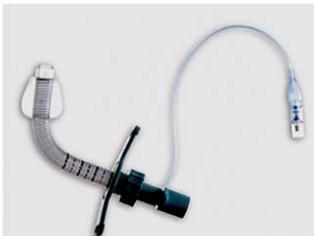


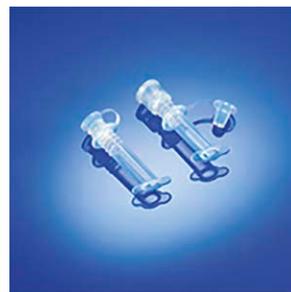
Figura 36 – Cannule 'su misura'. [Fonte: Smiths Medical Products, catalogo on line 2015]



Figura 37 – Tubo di Montandon. [Fonte: IV Corso La Gestione del Paziente del Paziente Tracheostomizzato. Dalla Terapia Intensiva alla Lungodegenza, 23 marzo 2008 – Policlinico Multimedica IRCCS Sesto San Giovanni, diapositiva 63]



Figura 38 – Long-term cannula di Montgomery. [Fonte: Boston Medical Products]



Cannula tracheostomica armata: cannula tracheostomica armata in PVC atossico, termosensibile, trasparente; sagomata anatomicamente e flessibile per offrire la massima sicurezza in qualsiasi situazione di impiego con cuffia ad alto volume e bassa pressione sottile e ad espansione simmetrica, armatura metallica contenuta nel contesto della parete del tubo che previene il collassamento del lume in qualsiasi condizione di angolazione; ottimo rapporto diametro interno, esterno, dotata di flangia anatomica regolabile (Fig. 37).

Valvole fonatorie: in presenza di CT, la fonazione è possibile se risulta conservato, almeno in parte, il passaggio dell'aria espirata attraverso le corde vocali per la presenza di una cannula fenestrata, di un cappuccio terminale, del dito con garza del paziente, o di particolari spinotti fonatori (Fig. 38). La valvola fonatoria non può essere utilizzata per le ostruzioni d'aria complete, non può essere usata in presenza di stenosi della laringe e della trachea, paralisi delle corde vocali, in caso di abbondanti secrezioni bronchiali e durante i periodi di riposo del paziente (Fig. 39). Particolare attenzione deve essere posta a quei pazienti che presentano una spiccata debolezza dei muscoli inspiratori in quanto la valvola determina un incremento delle resistenze inspiratorie.

3. La scelta della cannula tracheostomica

Le CT dovrebbero essere scelte per adattarsi meglio possibile al singolo paziente, e le necessità di questo potrebbero cambiare in ogni momento. È responsabilità del medico la scelta del tipo di cannula da adottare, sulla base di una attenta valutazione clinica e anatomica del paziente e, soprattutto in ambito riabilitativo, la scelta deve essere vincolata anche alla realtà familiare e sociale in cui il paziente si verrà a trovare alla dimissione^{37,38,39}.

La scelta delle cannule dipende da molti fattori:

- grado di dipendenza della ventilazione meccanica, e capacità di sostenere il respiro autonomo;
- livello di coscienza e/o di collaborazione, e presenza di riflessi di protezione delle vie aeree superiori (tosse e deglutizione), capacità di rimuovere attivamente le secrezioni bronchiali;
- livello di sostegno familiare a domicilio;
- motivi clinici e patologici che hanno richiesto la tracheotomia (Fig. 40).

Figura 40 – Provox® FreeHands FlexiVoice™. [Fonte: Provox System – Atos Medical, catalogo italiano 2012, 5]



La scelta della CT in base alle caratteristiche costruttive delle cannule:

- dimensioni, diametri interno ed esterno (ID e OD, rispettivamente), lunghezza prossimale e distale (lunghezza della cannula prossimale e distale dall'angolatura);
- compatibilità con il kit d'inserzione percutaneo;
- presenza e natura della cuffia e presenza di cannula interna, o contro-cannula;
- apparati d'aspirazione sottoglottidea;
- flangia fissa vs. variabile;
- presenza di fenestrazione;
- caratteristiche specialistiche, come per esempio cuffie a basso profilo, CT fonatorie.

Sequenza di scelta

- 1) Materiali. La cannula deve essere morbida, avere una curvatura tale che la porzione distale della cannula sia concentrica e co-lineare con la trachea, con una lunghezza tale che la punta si trovi ad almeno 2 cm dalla carena: con queste caratteristiche da verificare con una radiografia del collo o una broncoscopia, si riducono molti degli effetti collaterali delle CT.
- 2) Diametri. Deve essere raggiunto un compromesso tra la massimizzazione del diametro interno funzionale, con riduzione delle resistenze delle vie aeree e del lavoro di respirazione susseguenti, e la necessità di limitare il OD ad approssimativamente 3/4 del diametro interno della trachea, per facilitare il flusso d'aria attraverso le vie aeree superiori quando la cuffia è sgonfia^{40,41}. Il trauma di inserzione: il diametro della cannula è selezionato in modo da evitare il danno della parete tracheale, da ridurre il lavoro respiratorio e, quando possibile, in modo da promuovere il flusso trans-laringeo, che permette la fonazione ed una clearance trans-laringea delle secrezioni bronchiali. Si dovrebbero usare CT di piccolo diametro per permettere un buon flusso trans-laringeo e prevenire la TM, nonostante che richiedano un aumento delle pressioni nelle vie aeree per controbilanciare l'aumento delle resistenze della CT⁴². Nei pazienti che richiedono solo una ventilazione notturna e che occludono la cannula tracheale durante il giorno, se possibile, è preferibile utilizzare cannule di piccolo diametro. Se si vuole prevenire l'aspirazione cronica o quando non si riesce a ventilare il paziente con cannule più piccole o si usano grandi cannule o si usano quelle fenestrate, ma il loro uso deve costituire una eccezione, dato che promuovono lo sviluppo di tessuto di granulazione nella area della fenestrazione⁴³.
- 3) Anatomia delle vie aeree. Esiste la necessità clinica di CT di lunghezza non standard per svariate cause. La profondità dello stoma può essere stimata con il dito, o con i segnalatori di profondità dei kit di inserzione, o con l'endoscopio. Sono disponibili, anche con invio veloce su chiamata, CT con estensione di lunghezza a flangia variabile, anche per PDT e con cannula interna. Pazienti obesi, o con particolari anatomie, o con stoma basso della TCT devono avvalersi di una cannula più lunga con flangia variabile, o estensioni fisse della porzione distale o prossimale; la TCT standard potrebbe essere anatomicamente ineseguibile in 1/3 dei pazienti adulti, come dimostrato da endoscopie di controllo post-PDT⁵⁵. Obesi o pazienti con edema del collo possono richiedere una CT con estensione di lunghezza prossimale, per la conformazione del collo corto e tozzo e la maggiore distanza tra pelle e stoma tracheale mentre pazienti con alterata flessione del collo non potrebbero accettare facilmente CT con un'angolazione fissa. Da evitare la curvatura errata, TM o enfisema o granulomi possono rendere necessario l'uso di CT con una lunghezza distale maggiore dello standard. Nei pazienti con enfisema la trachea potrebbe essere allungata a causa di cronica iperinflazione dei

polmoni; da considerare, allora, una cannula più lunga per pazienti molto alti, con enfisema, con collo corto e massiccio, affetti da obesità patologica, con stenosi tracheale o malacia, con compressione tracheale da massa.

- 4) Controcannula. Per alcune CT l'uso della controcannula è opzionale, per altre è mandatorio perché è la cannula interna ad avere il raccordo universale da 15 mm per connessione al circuito respiratorio. Il vantaggio principale della cannula interna è l'immediata risoluzione delle ostruzioni delle vie aeree con pericolo di vita, nell'evento di TCT 'bloccata' da coaguli o secrezioni incrostate; la contro cannula ostruita viene sostituita senza re-intubazione tracheale. La CT con contro-cannula è certamente più sicura e viene normalmente preferita. In situazioni di difficile ventilazione, come per alte FiO₂ o elevate pressioni nelle vie aeree, si deve valutare giornalmente il rischio di ripetute disconnessioni del circuito ventilatorio per facilitare le cure della controcannula. Poiché le CT con lo stesso ID potrebbero avere lunghezza e diametro esterno (OD) differenti, va sempre consultato il *manufacturer's reference size* (Fig. 41). Quando si cambia una CT in uso con un altro tipo o marca è necessario confrontare le relative lunghezze, diametri esterni, soprattutto se la nuova CT ha un OD maggiore (lo stoma potrebbe non accettarla), se ha una minore lunghezza (il tessuto di granulazione cuffia-correlato ostruisce la cannula) o differente curvatura/angolazione. Il principale svantaggio della contro cannula è che può significativamente ridurre il diametro interno effettivo della CT, aumentando il lavoro (WOB) respiratorio ed ostacolando lo svezamento⁴⁴. Un pericolo potenziale è costituito dalla chiusura incompleta o impropria della cannula interna, o dalla sua disconnessione a causa dei movimenti del circuito respiratorio, quando questo non sia, invece, agganciato alla cannula esterna. Infine, le disconnessioni ripetute dal ventilatore, per cambiare e pulire la contro cannula, possono causare de-reclutamento⁴⁶, specie in pazienti che ricevono alti livelli di PEEP e/o pressioni inspiratorie, e possono aumentare il rischio di infezioni e VAP⁴⁵. Il rapporto rischio/beneficio dell'uso di una cannula interna deve essere misurato giornalmente: un'indicazione pratica è che per i pazienti che richiedono più della FiO₂ > 50% è meglio una CT senza contro cannula. Le cannule con contro-cannula possono essere utili nei pazienti con secrezioni bronchiali copiose e poco fluide, che rapidamente aderiscono alle pareti della cannula. La possibilità di lavare la contro-cannula evita cambi frequenti di cannula, tuttavia i tubi con contro-cannula nei bambini più piccoli possono ridurre eccessivamente il diametro interno determinando resistenze troppo elevate. Le CT fenestrate devono essere usate con cautela nei pazienti in ventilazione meccanica, e solo in quelli che sono in imminente svezamento dalla ventilazione.
- 5) Tipo di cannule. CT cuffiate: nelle unità di terapia intensive a maggior parte dei pazienti necessita inizialmente di CT cuffiate per facilitare la ventilazione meccanica e provvedere una protezione del tratto respiratorio inferiore. La cuffia dovrebbe essere a alto volume/bassa pressione, e dovrebbe efficacemente chiudere la trachea ad una pressione di non più di 20-25 cm H₂O, per minimizzare il rischio di ischemia della mucosa tracheale e susseguente stenosi tracheale. Attualmente, non è ancora possibile garantire l'isolamento del tratto respiratorio inferiore. La pressione della cuffia dovrebbe essere monitorata regolarmente, almeno ogni 8 ore (Fig. 42), meglio se automatizzate, monitorate di continuo con aggiustamento della pressione (Fig. 43)²¹. Un'eccessiva pressione nella cuffia è causata da CT troppo piccola, con necessità di insufflare con una pressione maggiore della nominale della cuffia per ottenere una chiusura efficace o da cattivo posizionamento in trachea: dilatazione della trachea o eccessivo gonfiaggio della cuffia o dislocamento parziale della cuffia nello stoma troppo piccolo. L'uso

di cannule cuffiate in pediatria si limita ai pazienti in cui è documentata un'aspirazione cronica di materiale alimentare o che necessitano di ventilazione ad alta pressione. In questi casi si utilizzano cuffie ad alto volume e bassa pressione, mantenendo la pressione della cuffia la più bassa possibile (tecnica di cuffiaggio della minima occlusione). La pressione della cuffia deve comunque essere mantenuta al di sotto della pressione di perfusione dell'epitelio delle vie aeree. Caratteristiche speciali come fenestrazione, cuffie a schiuma auto-sigillante, cuffie armate o con canale di aspirazione subglottidea risulteranno utili in particolari circostanze. Un riassunto dei vantaggi e degli svantaggi dei diversi tipi di cannule è elencato in tabella 2.

- 6) Gestione della CT. Il 1° cambio dopo la TCT dovrebbe essere tra il 5° e il 7° **giorno postoperatorio, si rimuovono le suture, si scuffia se il paziente non deve più eseguire ventilazione a pressione positiva (PPV)**. Si riduce il calibro della cannula al calibro subito inferiore se il paziente tollera i supporti fonatori. Si sgonfia sempre la cuffia, perché se non si fa occorrerà una totale ostruzione delle vie aeree. Nella eventuale broncoaspirazione dalla CT l'occlusione parziale della via aerea con il catetere di aspirazione, insieme alla aspirazione può determinare ipossia severa, aritmia cardiaca e, persino, arresto cardiaco: l'aspirazione non deve mai durare più di 15", anche in assenza di segni clinici, deve essere intermittente ed eseguita solo in uscita dalle vie aeree, per ridurre il volume di aria rimosso dai polmoni, l'ipossiemia ed il trauma sulle mucose. L'OD (diametro esterno) del catetere di aspirazione *non* deve mai superare il 50% dell'ID del lume tracheostomico in cui si aspira.
- 7) Decannulazione. La maggior parte dei pazienti può svezzarsi fino alla decannulazione semplicemente sgonfiando la cuffia esistente, o, in alternativa, passando a una CT senza cuffia o più piccola. Il periodo di svezzamento prevede in genere il posizionamento di una cannula fenestrata che viene tappata (utilizzando una valvola fonatoria unidirezionale oppure un tappo) per periodi sempre più lunghi fino a rimanere chiusa per un tempo sufficientemente lungo da permettere di poter pensare ad una sua rimozione senza rischi per il paziente⁴⁷. A volte necessitano una CT con sistema di aspirazione sottoglottidea delle secrezioni delle vie aeree, con riduzione del rischio di polmonite associata alla ventilazione (VAP), o l'introduzione della valvola fonatoria che può aiutare il controllo delle secrezioni e deglutizione, ed assistere nel 'ri-addestramento' del laringe⁴⁸. La valutazione della possibilità di decannulazione⁴⁹ è riassunta nell'algoritmo di figura 44. In caso di fallimento della procedura di decannulazione gli interventi alternativi⁵⁰ si fondano sulla endoscopia secondo l'algoritmo di figura 45.
- 8) Ambiente clinico. Le TCT temporanee, soprattutto, vengono inserite quando il Paziente è ancora in unità di terapia intensiva in ventilazione a pressione positiva: ciò comporta di necessità l'uso di CT cuffiate non fenestrata, semi-rigida con cuffia gonfiata ad aria, con contro-cannula e flangia variabile. I Pazienti con CT singola e flangia mobile non dovrebbero essere trasferiti da unità di terapia intensiva senza contro cannula posizionata⁵¹: l'ostruzione della CT è un'emergenza che espone potenzialmente a rischio della vita. Ogni volta che è possibile dovrebbe essere usata una CT con una cannula interna, specialmente nei pazienti, a domicilio o in corsia non intensiva, che potrebbero non usufruire immediatamente di Personale esperto nell'emergenza respiratoria^{52,53}. Il personale di corsia può cambiare facilmente e velocemente la cannula interna, risolvendo l'ostruzione da secrezioni: per tutti gli operatori implicati il tipo di CT posizionata deve essere chiaramente documentata e segnalata al letto del paziente, con sostituzione disponibile immediatamente⁵⁴.

Figura 41 – Valvole fonatorie. [Fonte: Hess D.R., Altobelli N.P. (2014), Tracheostomy Tubes. Respiratory Care. June; LIX (6), 967]

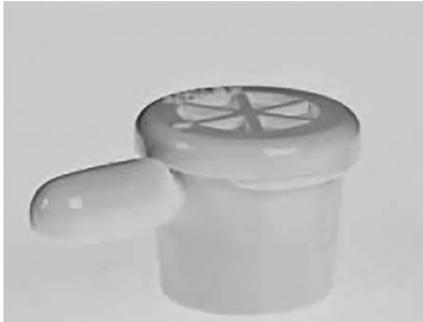


Figura 42 – Elenco delle disponibilità di CT Rusch per area d'intervento. [Fonte: Rusch – Teleflex catalogo italiano 2006, 3]

	Acute area	ENT	Long-term application	Paediatrics
TracheoFlex S	x	x	x	x
TracFlex Plus	x	x	x	
Ultra TracheoFlex	x	x	x	
TracheoFlex	x	x	x	x
TracheoFix	x	x	x	
CrystalClear Plus	x	x		x
Biesalski		x	x	x
SafetyClear	x			
PercuQuick	x			
PercuTwist	x			

Figura 43 – Manufacturer's reference size per scelta e verifica di ID e OD. [Fonte: Rusch – Teleflex catalogo italiano 2006, 3]

TRACHEOFLEX TUBE		RUSCH						
ORDER SIZE / I.D.	O.D.	TOTAL LENGTH (CL+H+B+C)	DIM. A	DIM. B	DIM. C	ANGLE θ (APPROX.)	CUFF θ*	FIXATION FLANGE TYPE
Paediatrics								
3.0 mm	5.0 mm	45.0 mm	11.0 mm	15.0 mm	19.0 mm	90°	-	b
4.0 mm	6.0 mm	55.0 mm	14.0 mm	21.0 mm	20.0 mm	90°	-	b
5.0 mm	7.0 mm	59.0 mm	18.0 mm	19.0 mm	22.0 mm	90°	-	b
6.0 mm	8.4 mm	64.0 mm	21.0 mm	19.0 mm	24.0 mm	90°	-	b
Adult								
7.0 mm	10.4 mm	63.0 mm	32.0 mm	3.0 mm	28.0 mm	90°	10.4 mm	a
8.0 mm	11.4 mm	88.0 mm	32.0 mm	21.0 mm	35.0 mm	90°	11.4 mm	a
9.0 mm	12.4 mm	117.0 mm	42.0 mm	40.0 mm	35.0 mm	90°	12.4 mm	a
10.0 mm	13.4 mm	117.0 mm	46.0 mm	36.0 mm	35.0 mm	90°	13.4 mm	a
11.0 mm	14.4 mm	116.0 mm	43.0 mm	34.0 mm	39.0 mm	90°	14.4 mm	a
12.0 mm	15.4 mm	116.0 mm	41.0 mm	34.0 mm	41.0 mm	90°	15.4 mm	a

Figura 44 – Gestione cuffia della cannula tracheale. [Grillo H.C. et al. (1995) Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. J Thorac Cardio-vasc Surg. CIX, 486-492]

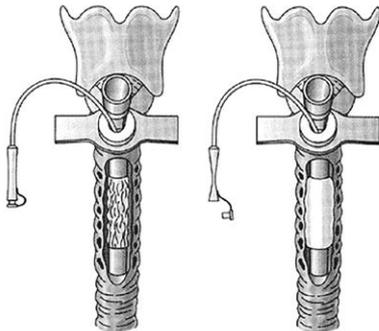
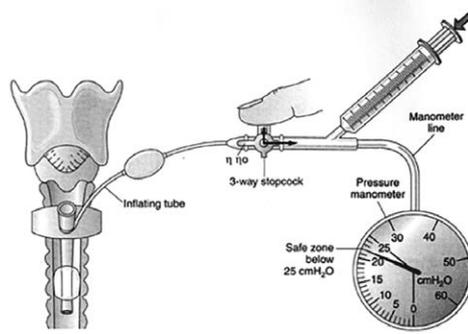


Figura 45 – Gestione cuffia della cannula tracheale. [Grillo H.C. et al. (1995) Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. J Thorac Cardio-vasc Surg. CIX, 486-492]



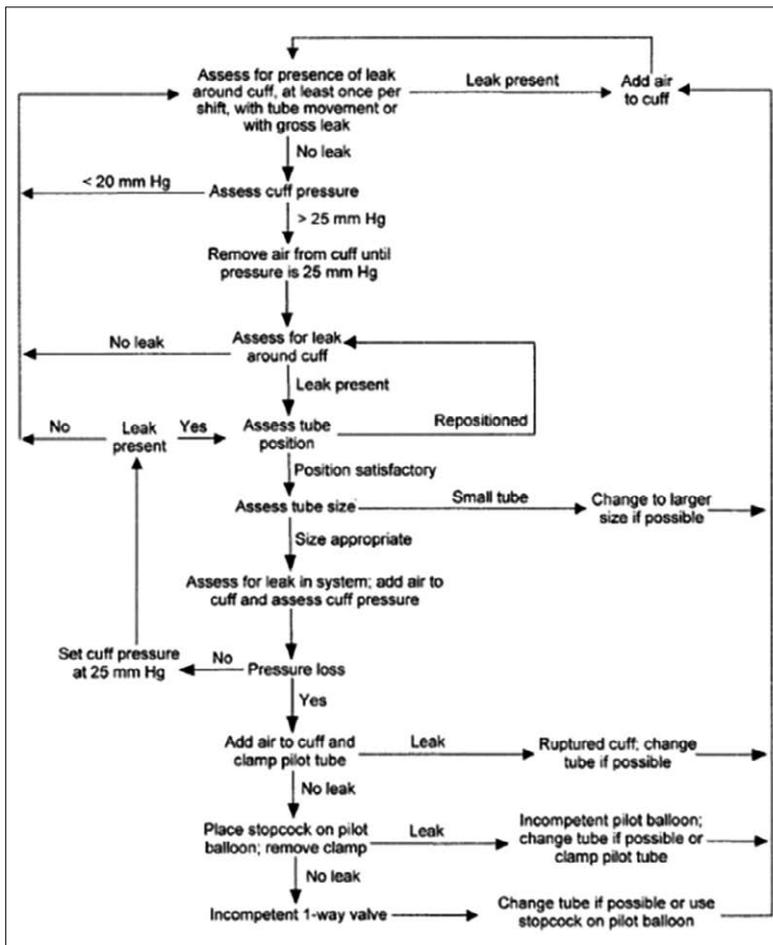


Figura 46 – Algoritmo di indirizzo delle operazioni in caso di perdita della cuffia CT. [Fonte: Hess D.R. (2005) Tracheostomy tubes and related appliances. *Respir Care*. L (4), 497-510.]

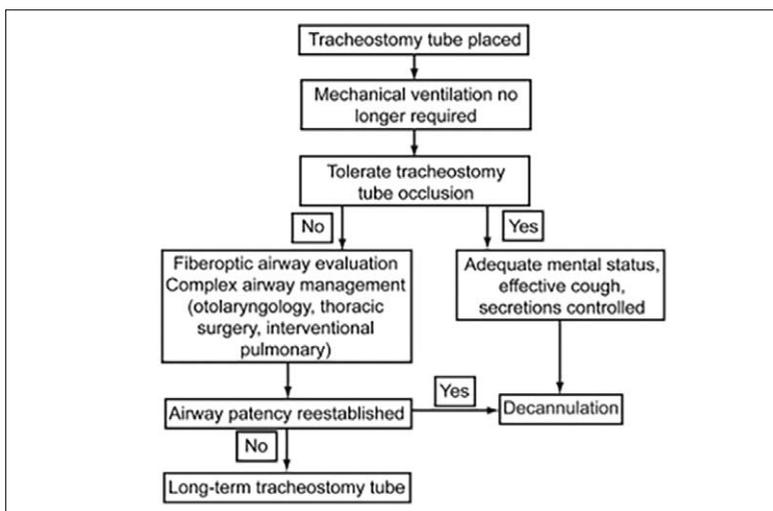


Figura 47 – Algoritmo di valutazione per decannulare. [Fonte: O'Connor H.H., White A.C. (2010) Tracheostomy decannulation. *Respir Care*. LV (8), 1076-1081]

- 9) Complicanze. La scelta della CT obbedisce, purtroppo, anche alle necessità insorte a seguito di complicanze o incidenti legati alla tracheotomia (Figg. 46-47), specialmente nei gruppi di pazienti a più alto rischio associato: bambini, specialmente neonati ed infanti, fumatori, alcoolisti diabetici, Pazienti immunocompromessi e pazienti in terapia cortisonica, malati neurologici⁵⁶, malati cronici o con infezioni polmonari. *Granuloma*, molto comune, rappresenta (56%) la lesione più frequente nei pazienti portatori di CT con eventi ostruttivi, seguiti dalla TM (23%)^{56,57,58,59}.

Tabella 2 – Vantaggi e svantaggi dei diversi tipi di cannule. [Adattamento da Johns Hopkins Medicine, online, *Types of Tracheostomy Tubes*]

Tipo di cannula	Vantaggi	Svantaggi
Cannule cuffiate	Mantenimento di volumi di ventilazione costanti durante la VMI per assenza di fughe d'aria. Prevenzione di fenomeni di inalazione in pazienti disfagici o con alterazione dello stato di coscienza.	Possibile insorgenza di decubiti tracheali. Nursing gestionale più complesso (controllo della cuffia, prevenzione di ostruzioni accidentali del lume). Maggiore traumatismo durante le manovre di sostituzione (la presenza del manico rende maggiore e meno uniforme il diametro esterno). Necessità di più frequenti sostituzioni (per rotture della cuffia, usura del sistema di gonfiaggio).
Cannule non cuffiate	Riduzione del rischio di insorgenza di decubiti tracheali. Fonazione a cannula chiusa. Maggior facilità di gestione. Minor traumatismo durante la manovra di sostituzione. Facilita l'inizio del training di svezzamento con la progressiva riduzione del calibro della cannula fino alla minitracheotomia e alla chiusura dello stoma.	Difficilmente utilizzabile durante ventilazione meccanica invasiva (VMI) a causa del mancato mantenimento di volumi costanti di ventilazione e del maggior rischio di distensione gastrica.
Cannule fenestrate	Possibilità di fonazione. La presenza della contro cannula facilita le manovre di pulizia del lume interno in caso di ostruzione dello stesso e permette di attuare una ventilazione meccanica invasiva.	A parità di calibro esterno presenta un lume interno ridotto rispetto alle altre cannule. Complessità di gestione a causa di una dotazione maggiore di accessori. La necessaria manipolazione della contro cannula potrebbe determinare un maggior rischio di contaminazione batterica. Costo più elevato. Possibilità di insorgenza di granulomi in corrispondenza della fenestrazione e possibile rischio di lesione della mucosa tracheale durante la manovra di broncoaspirazione. Tale aspetto è stato parzialmente migliorato con l'introduzione di fenestrate a 'griglia'.

Le complicanze che comportano il blocco funzionale della CT sono le seguenti.

Tracheostomia 'bloccata':

- ostruzione prossimale (sangue, secrezioni, croste) o distale (TM) la cannula è in trachea ma la punta è adesa\ impegnata sulla parete tracheale (problema di posizionamento/lunghezza/forma della cannula) (Fig. 48);
- granuloma della punta della cannula;
- fistola tracheale/lacerazione;
- la cannula è fuori posizione o fuoriuscita dalla trachea/tessuti del collo/falsa strada (Fig. 49).

Figura 48 – Algoritmo per affrontare il fallimento nella sostituzione della CT durante un cambio di routine. [Fonte: O'Connor H.H., White A.C. (2010) Tracheostomy decannulation. *Respir Care*. LV (8), 1076-1081.

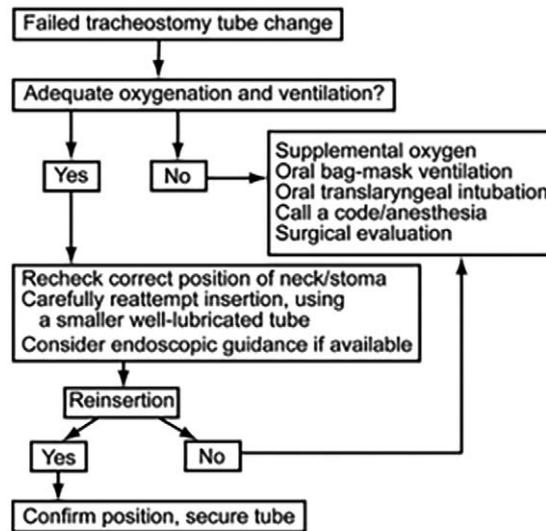
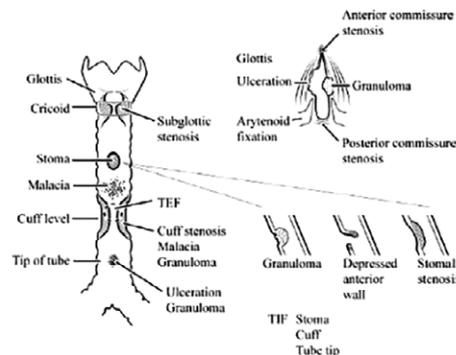


Figura 49 – Elenco delle complicanze della tracheotomia. [Fonte: Grillo et al. (1995) Postintubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. CIX, 486-492]



Malposizione della CT, come occlusione del lume maggiore del 50%⁶⁰, è stata endoscopicamente dimostrata nel 10% dei pazienti con TCT, ed è risultata associata a difficoltà di decannulazione. La necessità di applicare pressioni o volumi alla cuffia della CT suggerisce che il calibro della CT è troppo piccolo o che potrebbe essere dislocato⁶¹.

Ostruzione della cannula: è quasi sempre dovuta ad un'inadeguata umidificazione, che rende le secrezioni dense e crostose, con formazione di tappi di muco all'interno della cannula; con urgenza si deve eseguire il cambio della controcannula e relativa pulizia, oppure la sostituzione della cannula. Se l'ostruzione è parziale si prova a cambiare la cannula interna, e si prova a passare con un catetere da aspirazione; poi, si usa un endoscopio flessibile 'intubante' attraverso il lume della cannula per far diagnosi; se perdura la non ventilazione si posiziona una nuova cannula su guida nella precedente (rail-roading)⁶². L'assenza di ostruzioni delle vie aeree superiori è uno degli elementi per il successo della estubazione⁶³. Il rischio di occlusione con una CT 'convenzionale' in un collo tozzo e corto è alto. Una terapia alternativa e sicura è l'utilizzo di CT, tipo Bivona TTS, con maggiore lunghezza e migliori sistemi di fissaggio esterno (Fig. 50)⁶⁴.

Fistola transesofageatracheale: l'erosione della parete posteriore della trachea può essere causata da una cannula poco adattata o con eccessivo volume della cuffia. È una complicanza rara, ma potenzialmente fatale. Viene trattata inserendo una cannula cuffiata più lunga e correzione chirurgica non appena le condizioni del Paziente la permettono. Per ridurre questa complicanza minimizzare le torsioni trasmesse sulla punta della cannula tracheostomica.

Fuoriuscita della cannula. In presenza di tracheotomia l'estrusione accidentale ed indesiderata della cannula è sempre un evento drammatico in quanto i tessuti connettivali che circondano la tracheotomia, soprattutto se di recente confezionamento, tendono a collassare in assenza della cannula. La cannula deve essere riposizionata in breve tempo (Fig. 51). Predispongono alla decannulazione obesità patologica, collo corto e spesso, compressione delle vie aeree da tumore, calibro della cannula inappropriato all'anatomia del paziente (non abbastanza lungo o a curvatura sbagliata), vestiti e medicazione sotto la flangia, fissatore della cannula troppo lento, in corso di riposizionamento del paziente^{65,66}.

Nel paziente in ventilazione meccanica potranno essere presenti:

- pressioni aumentate (VC) – volumi ridotti (PC);
- impossibilità a passare con catetere d'aspirazione;
- ridotti o aboliti rumori del respiro enfisema sottocutaneo.

Figura 50 – Malposizionamento della CT. [Fonte: Tubes and Trachs A to Z, Bob Kacmarek, Harvard Medical School Massachusetts General Hospital, Boston, 5-10-13 Focus, diapositiva 34]

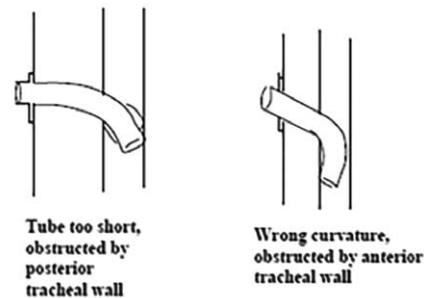
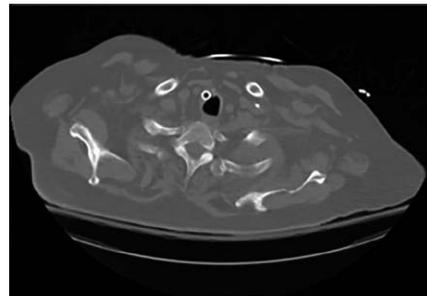


Figura 51 – Radiogramma TC Computed che mostra la cannula tracheale impegnata in una falsa strada. [Fonte: White A.C., Kher S., O'Connor H.H. (2010) When to change a tracheostomy tube. Respir Care. LV (8), 1069-1075]



Nel paziente in respiro spontaneo:

- cannula esternamente in posizione diversa con flangia non più adesa al collo o cannula ad un diverso angolo, di solito da un lato;
- capacità di parlare anche senza coperchio o valvola fonatoria;
- impossibilità a passare con catetere d'aspirazione oltre la fine della cannula in trachea: lo stoma interno tracheale potrebbe chiudersi entro 24-48 ore⁶⁷.

Nelle figure 52 e 53 sono riportati gli algoritmi gestionali per le emergenze nei pazienti laringectomizzati e tracheostomizzati, rispettivamente, del UK National Tracheostomy Safety Project^{68,69}.

Figura 52 – CT Bivona TTS in paziente con collo corto e tozzo. [Fonte: Gupta R., Frattini J. (2015) Bivona Hyperflex Tracheostomy Tube; Longer Is Better. *Am J Respir Crit Care Med.* CXCI, A3005.



Figura 53 – Algoritmo di gestione della dislocazione/decannulazione accidentale della CT. [Fonte: O'Connor H.H., White A.C. (2010) Tracheostomy decannulation. *Respir Care.* LV (8), 1076-1081]

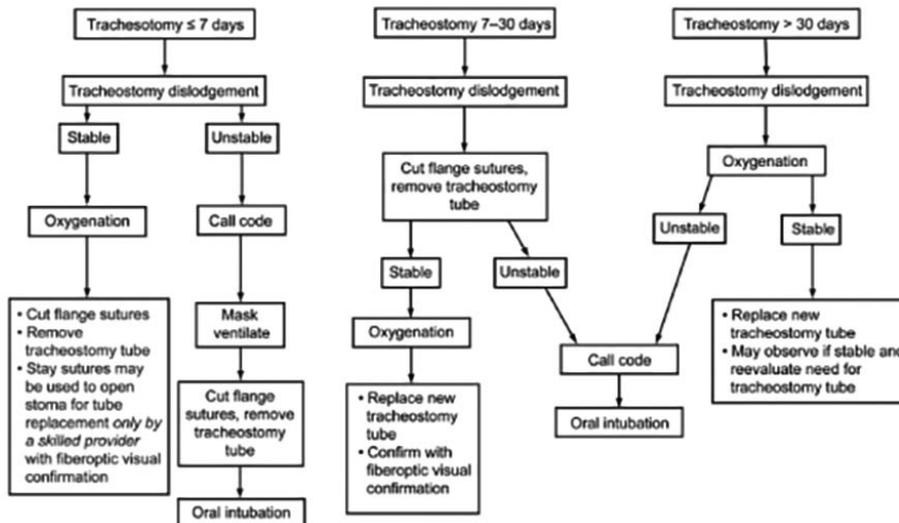


Figura 54 – Algoritmo di gestione delle emergenze del laringectomizzato. [Fonte: UK National Tracheostomy Safety Project (algorithm), Review 01\04\2016. CPR_cardiopulmonary resuscitation. ABCDE_airway, breathing, circulation, disability, exposure. LMA_laryngeal mask airway. ETT_endotracheal tube.]

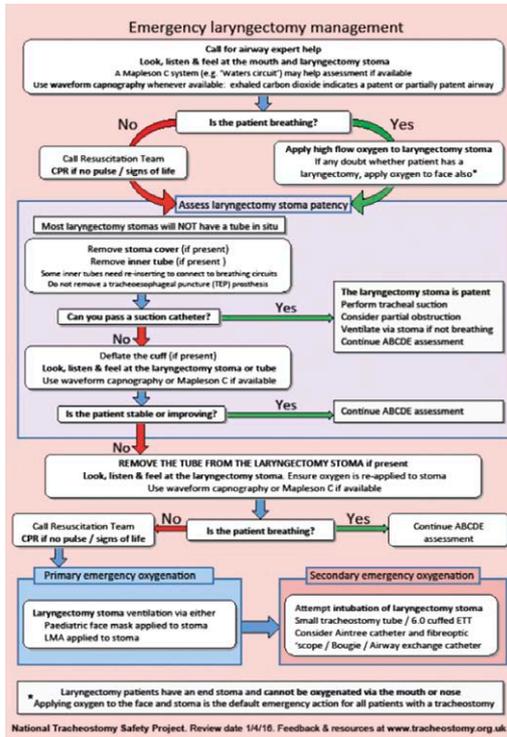
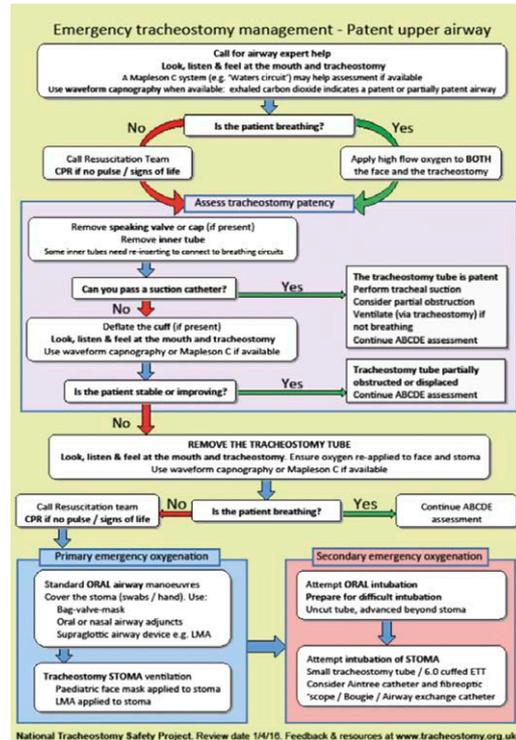


Figura 55 – Algoritmo di gestione delle emergenze del tracheostomizzato. [Fonte: National Tracheostomy Safety Project (algorithm), Review 01\04\2016. CPR_cardiopulmonary resuscitation. ABCDE_airway, breathing, circulation, disability, exposure. LMA_laryngeal mask airway. ETT_endotracheal tube]



Stenosi tracheale: progressiva e permanente riduzione del lume, con sostituzione del normale tessuto di rivestimento tracheale con tessuto fibroso, cioè tessuto cicatriziale a lato della CT, spesso causata da un eccessivo gonfiaggio della cuffia^{70,71}. Secondo Grillo HC⁵⁹ si distinguono le stenosi in figura 54. Le lesioni isto-patologiche che la TCT produce in trachea a 3 settimane sono aumento del diametro del lume tracheale, del numero di vasi capillari, dello spessore del tessuto sub epiteliale e del numero di fibroblasti e linfociti: «tracheostomy is not an innocent procedure»⁷². Frequentemente la granulazione si forma nel sito della cuffia; il rischio di stenosi aumenta con la durata della intubazione, cannule tracheali grandi od eccessivamente mobili, infezione tracheale e sesso femminile. La erosione della parete tracheale da parte della punta della cannula, che condurrebbe a stenosi, può essere evitata dalla selezione di cannula appropriata per lunghezza, grandezza e curvatura. Le cannule che si ammorbidiscono leggermente con il calore del corpo e quelle che possiedono la flangia mobile si conformano meglio alla trachea e riducono il trauma sulle pareti tracheali provocato dall’apice della cannula. La diagnosi può essere

Figura 56 – Immagine TAC di stenosi tracheale sottoglottica. [Fonte: Scuola di Scienze della Salute Umana, Cinelli F., Tesi per Master di II livello in pneumologia interventistica, Il Ruolo della broncoscopia nel percorso della decannulazione: dalla letteratura all'esperienza di Montecatone Rehabilitation Institute, 26]



Figura 58 – Curva flusso-volume alla spirometria in una stenosi tracheale. [Fonte: Patelli M., Dipartimento di Scienze Oncologiche, U.O. Endoscopia Toracica-Pneumologia, Ospedale Maggiore-Bellaria, Azienda USL Bologna, Le complicanze dell'intubazione e della Tracheotomia, diapositiva 29]

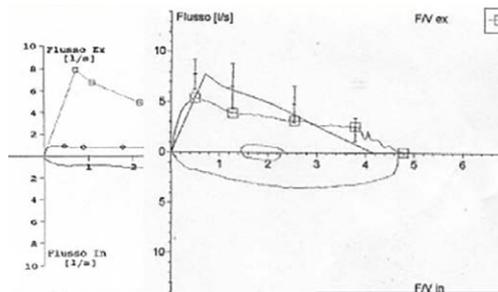


Figura 57 – Algoritmo diagnostico-terapeutico broncoscopia della stenosi tracheale. [Fonte: Galluccio G. (2012) Trattamento della dispnea nei pazienti con stenosi e/o malacia tracheobronchiale. Evidenze sul trattamento endoscopico: gli stent. 3° corso di Pneumologia interventistica, Firenze 8-9 giugno 2012]

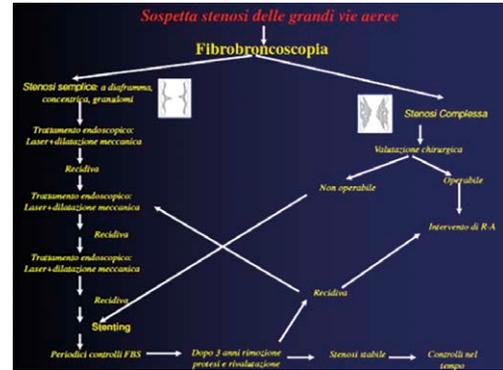
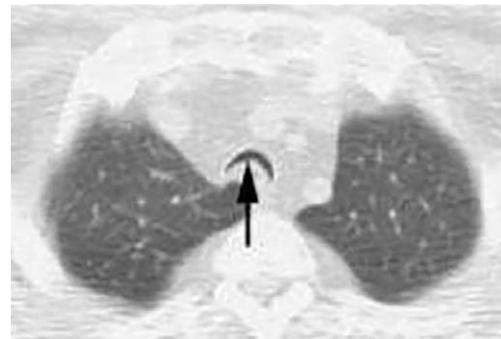


Figura 59 – Tracheomalacia. [Fonte: Scuola di Scienze della Salute Umana, Cinelli F., Tesi per Master di II livello in pneumologia interventistica, Il Ruolo della broncoscopia nel percorso della decannulazione: dalla letteratura all'esperienza di Montecatone Rehabilitation Institute, 26]



confermata con la radiografia standard, la TAC o l'endoscopia (Figg. 55-56), o con la spirometria (Fig. 57). Per la maggior parte delle stenosi tracheali gravi, con sintomatologia clinica severa, la terapia è endoscopica o chirurgica: resezione-anastomosi, tecnica endoscopica conservativa che consiste in dilatazioni periodiche progressive, dilatazione del lume tracheale con il laser in endoscopia, posizionamento di stent e della cannula a T di Montgomery⁷³. L'unica opzione perseguibile per via tracheostomica è rappresentata dal posizionamento della cannula a T di Montgomery, anche in stenosi complesse⁷⁴.

Tracheomalacia: è un indebolimento della parete tracheale causato da un danno ischemico della trachea (Fig. 58). La TM riconosce come cause comuni la TCT e l'intubazione

Figura 60 – Le tracheomalacie, TBM ed EDAC. [Fonte: Galluccio G. (2012) *Trattamento della dispnea nei pazienti con stenosi e/o malacia tracheo-bronchiale. Evidenze sul trattamento endoscopico: gli stent. 3° corso di Pneumologia interventistica, Firenze 8-9 giugno 2012*]



Figura 61 – Cannula tracheale XLT-Shiley 8.0 distale inserita in uno Y-stent al silicone Novatech 20x14x14 mm per Tracheomalacia e difetto tracheale. [Fonte: Session: *Advances in therapeutic bronchoscopy. September 30, 2015. PA4872*]



endotracheale, e può anche essere una causa di insuccesso dello svezzamento dalla ventilazione meccanica⁷⁵, e il collasso dinamico delle vie aeree rappresenta la più frequente diagnosi primaria che conduce a tracheotomia nei soggetti in cui è fallita la decannulazione⁷⁶ (Fig. 59). La dilatazione tracheale e la tracheomalacia (TM) da TCT prolungata possono causare severe difficoltà nei Pazienti con ventilazione meccanica. È importante riconoscere quando il trattamento conservativo con speciali CT non risolve la situazione, e necessita il posizionamento di uno stent. Tra i possibili interventi vi è l’inserimento broncoscopico di uno stent ad Y al silicone in cui si posiziona poi una CT extralong distale con buoni risultati (Fig. 60)⁷⁷. Nelle lesioni iatrogene tracheali post-TCT, sotto sorveglianza endoscopica, è possibile il trattamento conservativo della trachea superiore: nei pazienti ventilati la terapia è conservativa con intubazione endotracheale o CT posizionati nella trachea inferiore. Quando le lesioni erano localizzate nella trachea inferiore con cannula endotracheale o tracheostomica o attraverso il posizionamento di stent a Y. La chirurgia andrebbe eseguita nelle fistole trachea-esofagee e quando fallisce il trattamento conservativo⁷⁸. In figura 61 è riportato l’algoritmo dei criteri di scelta della CT.

4. Conclusioni

La scelta della CT è fondamentale per l’ottimale funzionamento della TCT e per evitare l’insorgenza di complicanze. I clinici devono conoscere la grande variabilità nelle caratteristiche e funzionalità delle CT attualmente disponibili e riconoscere che la variabilità anatomica limita la applicabilità universale di un singolo tipo di CT, al fine di selezionare la cannula che meglio si adatta al singolo Paziente, considerando, pure, che le richieste di questo potrebbero cambiare in ogni momento. La scelta corretta della CT per il paziente è prioritaria, persino se questo rendesse più difficile, o impossibile, la PDT, richiedendo la conversione alla tecnica chirurgica. È fondamentale sapere da parte di tutti gli operatori implicati il tipo di CT posizionata che deve essere chiaramente documentato, e segnalato al letto del paziente, con sostituzione disponibile immediatamente. È responsabilità del

medico la scelta del tipo di cannula da adottare sulla base di una complessa valutazione clinica e anatomica del paziente, della sua esperienza clinica e, soprattutto in ambito riabilitativo, la scelta deve essere vincolata oltre che dagli aspetti sopra elencati, anche dalla realtà familiare e sociale in cui il paziente si verrà a trovare alla dimissione. La decisione di usare una specifica CT sarà fatta nel migliore dei modi con l'apporto dello staff medico del personale sanitario, e, se appropriato, del paziente.

Bibliografia

- 1 Dean R.H. (2014) Neila P Altobelli Tracheostomy Tubes. *Respir Care*. LIX (6), 956-973.
- 2 Szmuk P. *et al.* (2008) A brief history of tracheostomy and tracheal intubation, from the Bronze Age to the Space Age. *Intensive Care Med*. XXXIV, 222-228.
- 3 Grillo, H.C. (2003) The history of tracheal surgery. *Chest*. XIII (2), 175-189.
- 4 Ciaglia, P.R. Firsching, Syniec C. (1985) Elective percutaneous dilatational tracheostomy. A new simple bedside procedure; preliminary report. *Chest*. LXXXVII (6), 715-719.
- 5 Pierson D.J. (2005) Tracheostomy from A to Z: historical context and current challenges. *Respir Care*. L (4), 473-475.
- 6 Nora H., Cheung and Lena M. Napolitano (2014) Tracheostomy: Epidemiology, Indications, Timing, Technique, and Outcomes. *Respir Care*. LIX (6), 895-919.
- 7 Berton D.C., Kalil A.C., Teixeira P.J. (2012) Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. I, CD006482.
- 8 De Leyn P., Bedert L., Delcroix M., Depuydt P., Lauwers G., Sokolov Y. *et al.* (2007) Tracheostomy: clinical review and guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg*. XXXII (3), 412-421.
- 9 Standards for the care of adult patients with a temporary tracheostomy (2008) Tracheostomy care, Intensive care standards. Intensive Care Society.
- 10 Heffner J.E., Hess D. (2001) Tracheostomy management in the chronically ventilated patient. *Clinics in chest medicine*. XXII (1), 55-69.
- 11 Durbin C.G. Jr. (2010) Tracheostomy: why, when, and how? *Respiratory care*. LV (8), 1056-1068.
- 12 Bolliger C.T., Mathur P.N. (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J*. XIX, 356-373.
- 13 US Food and Drug Administration (FDA) Center for Devices and Radiological Health (2001) *Safety Assessment of Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) Released from PVC Medical Devices*. FDA Center for Devices and Radiological Health, < <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/.../UCM080457.pdf> > (04/2017).
- 14 European Commission Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices (SCMPMD) (2002) *Opinion on Medical Devices Containing DEHP Plasticised PVC; Neonates and Other Groups Possibly at Risk from DEHP Toxicity*. European Commission SCMPMD. Brussels, Belgium.
- 15 Backman S., Bjorling G., Johansson U.B., Lysdahl M., Markstrom A., Schedin U. *et al.* (2009) Material wear of polymeric tracheostomy tubes: a six-month study. *Laryngoscope*. CXIX (4), 657-664.
- 16 Jackson C. (1909) Tracheotomy. *Laryngoscope*. XIX, 285-290.
- 17 *Tracheostomy care handbook*, A Guide for the Health Care Provider SIMS Portex Inc 1-800-258-5361.
- 18 Fisher D.F., Kondili D., Williams J., Hess D.R., Bittner E.A., Schmidt U.H. (2013) Tracheostomy tube change before day 7 is associated with earlier use of speaking valve and earlier oral intake. *Respir Care*. LVIII (2), 257-263.

- 19 Li Bassi G., Ranzani O.T., Marti J.D. *et al.* (2013) An in vitro study to assess determinant features associated with fluid sealing in the design of endotracheal tube cuffs and exerted tracheal pressures. *Crit Care Med.* XLI (2), 518-526.
- 20 Bach J.R. (2010) Amyotrophic lateral sclerosis: noninvasive ventilation, uncuffed tracheostomy tubes, and mechanically assisted coughing. *Am J Phys Med Rehabil.* LXXXIX, 412-414.
- 21 Dean R.H. (2005) Tracheostomy Tubes and Related Appliances. *Respir Care.* L (4), 497-510.
- 22 Montgomery W.W. (1965) T-tube tracheal stent. *Arch Otolaryngol.* LXXXII, 320-321.
- 23 Puma F. (2000) The Role of Silicone Stents in the Treatment of Cicatricial Tracheal Stenoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXX (6): 1064-1069.
- 24 Spiegel J.E. (2010) Endotracheal tube cuffs: design and function. *Anesthesiology News.* XXX-VI (8), 51-58.
- 25 Engels P.T., Bagshaw S.M., Meier M., Brindley P.G. (2009) Tracheostomy: from insertion to decannulation. *Can J Surg.* LII (5), 427-433.
- 26 McCracken J., Leasa D. (2010) Trach tubes designed to maximize safety may increase risk to ventilated patients. *Crit Care.* XIV (6), 1008.
- 27 Amathieu R., Sauvat S., Reynaud P., Slavov V., Luis D., Dinca A. *et al.* (2012) Influence of the cuff pressure on the swallowing reflex in tracheostomized intensive care unit patients. *Br J Anaesth.* CIX (4), 578-583.
- 28 Madjdpour C., Mauch J., Dave M.H., Spielmann N., Weiss M. (2011) Comparison of air-sealing characteristics of tapered- vs cylindrical-shaped high-volume, low-pressure tube cuffs. *Acta Anaesthesiol Scand.* LVI (2), 230-235.
- 29 Fernandez J.F., Levine S.M., Restrepo M.I. (2012) Technologic Advances in Endotracheal Tubes for Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Chest.* CXLII (1), 231-238.
- 30 Muscedere J., Rewa O., McKechnie K., Jiang X., Laporta D., Heyland D.K. (2011) Subglottic secretion drainage for the prevention of ventilator associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* XXXIX (8), 1985-1991.
- 31 Lorente L. (2007) Influence of an Endotracheal Tube with Polyurethane Cuff and Subglottic Drainage on Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* Sept.
- 32 Poelaert J. (2008) Polyurethane cuffed endotracheal tubes to prevent early postoperative pneumonia after cardiac surgery: a pilot study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* Apr; CXXXV (4), 771-776.
- 33 Smulders K.A. (2002) Randomized Clinical Trial of Intermittent Subglottic Secretion Drainage in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *Chest.* CXXI, 858-862.
- 34 Dezfulian C., Shojania K., Collard H.R., Kim H.M., Matthay M.A., Saint S. (2005) Subglottic secretion drainage for preventing ventilator associated pneumonia: a meta-analysis. *Am J Med.* CXVIII (1), 11-18.
- 35 Abud T.M. (2005) The Lanz endotracheal tube decreases tracheal injury in dogs. *Can J Anaesth.* Oct; LII (8), 878-882.
- 36 Centers for Disease Control and Prevention (2013) Device-associated events. Ventilator-associated event (VAE) for use in adult patients ≥ 18 years, <http://www.cdc.gov/nhsn/PDFs/pscManual/10-VAE_FINAL.pdf> (04/2017).
- 37 On the Right Trach? A review of the care received by patients who underwent a tracheostomy, A report by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death (2014) NCEPOD; Published June 2014 by the National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, < http://www.ncepod.org.uk/2014report1/downloads/OnTheRightTrach_Summary.pdf > (04/2017).
- 38 Cook T.M., Woodall N., Frerk C. (2011) Fourth National Audit Project. Major complications of airway management in the UK: results of the Fourth National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists and the Difficult Airway Society. Part 1: anaesthesia. *Br J Anaesth.* CVI (5), 617-631.

- 39 Bhardwaj N. (2013) Pediatric cuffed endotracheal tubes. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* XXIX (21), 13-18.
- 40 Tremblay L.N., Scales D.C. (2011) Ultrasound-guided tracheostomy—not for the many, but perhaps the few or the one. *Crit Care.* XV (2), 147.
- 41 White A.C., Kher S., O'Connor H.H. (2010) When to change a tracheostomy tube. *Respir Care.* LV (8), 1069-1075.
- 42 Carter A., Fletcher S.J., Tuffin R. (2013) The effect of inner tube placement on resistance and work of breathing through tracheostomy tubes: a bench test. *Anaesthesia.* LXVIII (3), 276-282.
- 43 Wahidi M.M., Ernst A. (2005) Role of the interventional pulmonologist in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* XX (3), 141-146.
- 44 Cowan T., Op't Holt T.B., Gegenheimer C., Izenberg S., Kulkarni P. (2001) Effect of inner cannula removal on the work of breathing imposed by tracheostomy tubes: a bench study. *Respir Care.* XLVI (5), 460-465.
- 45 Mietto C., Pinciroli R., Niti P., Berra L. (2013) Ventilator Associated Pneumonia: Evolving Definitions and Preventive Strategies. *Respiratory care.* June; LVIII (6).
- 46 Freeman B.D., Morris P.E. (2012) Tracheostomy practice in adults with acute respiratory failure. *Crit Care Med.* XL (10), 2890-2896.
- 47 Heffner J.E. (1995) The technique of weaning from tracheostomy. Criteria for weaning; practical measures to prevent failure. *J Crit Illn.* X (10), 729-733.
- 48 Hernandez G., Pedrosa A., Ortiz R., Cruz Accuaroni Mdel M., Cuena R., Vaquero Collado C. *et al.* (2013) The effects of increasing effective airway diameter on weaning from mechanical ventilation in tracheostomized patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* XXXIX (6), 1063-1070.
- 49 O'Connor H.H., Kirby K.J., Terrin N., Hill N.S., White A.C. (2009) Decannulation following tracheostomy for prolonged mechanical ventilation. *J Intensive Care Med.* XXIV (3), 187-194.
- 50 O'Connor H.H., White A.C. (2010) Tracheostomy decannulation. *Respir Care.* LV (8), 1076-1081.
- 51 Martinez G.H., Fernandez R., Casado M.S., Cuena R., Lopez-Reina P., Zamora S., Luzon E. (2009) Tracheostomy tube in place at intensive care unit discharge is associated with increased ward mortality. *Respir Care.* LIV (12), 1644-1652.
- 52 Fernandez R., Bacelar N., Hernandez G., Tubau I., Baigorri F., Gili G., Artigas A. (2008) Ward mortality in patients discharged from the ICU with tracheostomy may depend on patient's vulnerability. *Intensive Care Med.* XXXIV (10), 1878-1882.
- 53 Fernandez R., Tizon A.I., Gonzalez J., Monedero P., Garcia-Sanchez M., de-la-Torre M.V. *et al.* (2011) Intensive care unit discharge to the ward with a tracheostomy cannula as a risk factor for mortality: a prospective, multicenter propensity analysis. *Crit Care Med.* XXXIX (10), 2240-2245.
- 54 Standards for the care of adult patients with a temporary tracheostomy (2014) Tracheostomy care, Intensive care standards Intensive Care Society.
- 55 Guinot P.G., Zogheib E., Petiot S., Marianne J.P., Guerin A.M., Monet P. *et al.* (2012) Ultrasound-guided percutaneous tracheostomy in critically ill obese patients. *Crit Care.* XVI (2), R40.
- 56 Rizk E.B., Patel A.S., Stetter C.M., Chinchilli V.M., Cockroft K.M. (2011) Impact of tracheostomy timing on outcome after severe head injury. *Neurocrit Care.* XV (3), 481-489.
- 57 Durbin C.G. Jr. (2005) Early complications of tracheostomy. *Respir Care.* L (4), 511-515.
- 58 Young D., Harrison D.A., Cuthbertson B.H., Rowan K. (2013) TracMan Collaborators. Effect of early vs late tracheostomy placement on survival in patients receiving mechanical ventilation: the TracMan randomized trial. *JAMA.* CCCIX (20), 2121-2129.
- 59 Epstein S.K. (2005) Late complications of tracheostomy. *Respir Care.* L (4), 542-549.
- 60 Grillo H.C., Donahue D.M., Mathisen D.J., Wain J.C., Wright C.D. (1995) Postintubation trachea stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surg.* CIX, 486-492.

- 61 Tsitouridis I., Michaelides M., Dimarelos V., Arvaniti M. (2009) Endotracheal and tracheostomy tube-related complications: imaging with three-dimensional spiral computed tomography. *HIPPOKRATIA*. XIII (2), 97-100, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Papageorgiou General Hospital, Thessaloniki, Greece.
- 62 Schmidt U., Hess D., Kwo J., Lagambina S., Gettings E., Khandwala F. *et al.* (2008) Tracheostomy tube malposition in patients admitted to a respiratory acute care unit following prolonged ventilation. *Chest*. CXXXIV (2), 288-294.
- 63 Norwood S., Vallina V.L., Short K. (2000) Incidence of Tracheal Stenosis and Other Late Complications After Percutaneous Tracheostomy. *Ann Surg*. Aug; CCXXXII (2): 233-241.
- 64 Gupta R., Frattini J. (2015) Bivona Hyperflex Tracheostomy Tube; Longer Is Better. *Am J Respir Crit Care Med*. CXCI, A3005.
- 65 Popat M., Mitchell V., Draid R., Patel A., Swampillai C., Higgs A. (2012) Difficult Airway Society Guidelines for the management of tracheal extubation. *Anaesthesia*. LXVII, 318-340.
- 66 McGrath B.A., Bates L., Atkinson D., Moore J.A. (2012) Multidisciplinary guidelines for the management of tracheostomy and laryngectomy airway emergencies. *Anaesthesia*. LXVII, 1025-1041.
- 67 Christopher K.L. (2005) Tracheostomy decannulation. *Respir Care*. L (4), 538-541.
- 68 White A.C., Purcell E., Urquhart M.B., Joseph B., O'Connor H.H. (2012) Accidental decannulation following placement of a tracheostomy tube. *Respir Care*. LVII (12), 2019-2025.
- 69 Bourjeily G., Habr F., Supinski G. (2002) Review of Tracheostomy Usage: Complications and Decannulation Procedures. Part II. *Clinical Pulmonary Medicine*, IX (5), 273-278.
- 70 UK National Tracheostomy Safety Project (2012) Algorithm Summary in: Multidisciplinary guidelines for the management of tracheostomy and laryngectomy airway emergencies. *Anaesthesia*. LXVII, 1025-1041, <<http://www.tracheostomy.org.uk/>>.
- 71 Bacon J.L., Patterson C.M., Madden B.P. (2014) Indications and interventional options for non-resectable tracheal stenosis *Cardiothoracic Medicine*, St George's Hospital, London, UK. *J Thorac Dis*. VI (3), 258-270.
- 72 Norwood S. (2000) *Ann.Surg*.
- 73 Calik M. *et al.* (2015) Tracheostomy, is it really innocent? Konya, Department of Thoracic Surgery, Gazi University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey; session: Challenges in surgery for non-malignant disorders: pleural mediastinal and tracheal problems, congenital disorders. September 27, 201. PA1509 ERS 2015.
- 74 Lim S.Y., Kim H., Jeon K. *et al.* (2012), Prognostic factors for endotracheal silicone stenting in themanagement of inoperable post-intubation tracheal stenosis. *Yonsei Medical Journal*. LIII, 565-570.
- 75 Carretta A., Casiraghi M., Melloni G., Bandiera A., Ciriaco P., Ferla L., Puglisi A., Zannini P. (2009) Montgomery T-tube placement in the treatment of benign tracheal lesions. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. XXXVI, 352-356, Department of Thoracic Surgery, Vita-Salute San Raffaele University, Milan,
- 76 Aquino S.L. *et al.* (2001) Acquired tracheomalacia: detection by expiratory CT scan. *Journal of computer assisted tomography*. XXV (3), 394-399.
- 77 Bandyopadhyay I., Cristea H.E., Jalou J.E., Slaven D., Givan V.L., Ackerman A. (2015) Daftary Clinical Characteristics Of Children With Tracheotomy Who Failed ecannulation: A Retrospective Single Center Study. *Am J Respir Crit Care Med*. CXCI, A1910.
- 78 AlJasmi M., Sengupta R., Shah S.K., Ray C., Simoff M.J., Diaz-Mendoza J. (2015) A Novel Use Of silicon Stenting To Manage Tracheomalacia (TM) And Tracheal Defect In A Tracheostomy Patient, A Case Report. *Am J Respir Crit Care Med*. CXCI, A3039.
- 79 Rachid Tazi-Mezalek *et al.* (2015) The place of airway stenting in the medico-surgical management of iatrogenic tracheal injuries: A 10 years retrospective analysis. Thoracic Oncology, Pleural Diseases and Interventional Pulmonology Department, North University Hospital, Marseille,France. Session: Advances in therapeutic bronchoscopy. September 30, 2015. PA4872 ERS.

Appendice

Complicanze precoci (durante la procedura di tracheostomia o subito dopo):

- sanguinamento;
- pneumotorace;
- pneumomediastino;
- enfisema sottocutaneo;
- lesione all'esofago e false strade;
- lesione ai nervi motori delle corde vocali (nn. laringeo ricorrente);
- ostruzione della tracheostomia per coagula, muco, pressione delle pareti delle vie aeree. Le ostruzioni possono essere prevenute dall'aspirazione, umidificando l'aria e selezionando la cannula più appropriata;
- breccia larga con difficoltà di PPV nei pretermine (UTI neonatale);
- decannulazione accidentale;
- infezione della ferita o polmonari;
- arresto respiratorio/apnea.

Complicanze tardive con cannula tracheostomica in sede:

- rimozione accidentale della cannula (decannulazione accidentale);
- infezione in trachea e dell'emergenza della cannula o polmonare;
- danno della trachea per diverse ragioni, comprese pressione della cannula, infezioni batteriche con potenziali cicatrici stenosanti e retraenti, attrito di cannula che si muove troppo;
- ostruzione della cannula;
- granulomi dello stoma, intraluminali e soprastomali;
- difficile deglutizione per disfagia ed aspirazione;
- emorragia massiva;
- stenosi tracheale;
- tracheomalacia;
- afonia.

Complicanze ritardate che possono risultare dalla presenza a lungo termine della cannula tracheostomica:

- erosione della trachea causata dalla cannula che sfrega su di essa (tracheomalacia);
- sviluppo di fistola tracheo-esofageo;
- sviluppo di escrescenze carnose (tessuto di granulazione) che può richiedere la rimozione chirurgica prima della decannulazione;
- restringimenti o collasso delle vie aeree sotto il sito della tracheostomia, potenzialmente richiedente una chirurgia riparativa;
- fistolatracheo-cutanea persistente e prolasso della parete tracheale;
- rimossa la cannula, l'apertura può non chiudersi su se stessa. Le cannule che rimangono in loco per 16 settimane o più a lungo sono più a rischio della necessità di chiusura chirurgica.

L'ecografia endobronchiale (EBUS) radiale nella diagnosi di noduli polmonari periferici di diametro inferiore a 2-3 cm: la nostra esperienza

*Ilaria Valentini, Andrea Mussoni, Luigi Arcangelo Lazzari Agli**

I. Introduzione

I.1 Noduli polmonari periferici

Le lesioni polmonari periferiche sono opacità focali radiografiche caratterizzate come noduli (se ≤ 3 cm) o masse (se > 3 cm). Il nodulo polmonare solitario (NPS) è definito come un'opacità polmonare intraparenchimale di diametro < 3 cm circondata da tessuto normale e in assenza di atelettasie e/o adenopatie associate riscontrata occasionalmente alla radiologia tradizionale o con la TC. In base alle caratteristiche all'imaging distinguiamo noduli solidi, ground glass puri o misti. La probabilità di malignità di noduli con diverse caratteristiche densitometriche è variabile (63% per i noduli parzialmente solidi, 18% per i non solidi e 7% per i solidi)¹. Allo stato attuale le raccomandazioni per i noduli polmonari solidi con diametro massimo inferiore a 8 mm indicano la necessità di una caratterizzazione istologica in caso di crescita del nodulo (a meno che non esistano precise controindicazioni) e di un follow-up di 2 anni come limite per ritenere un nodulo solido stabile e, pertanto, non meritevole di ulteriori indagini diagnostiche. I noduli di dimensioni maggiori sono invece passibili di ulteriori indagini quali PET total body e/o campionamento. Le due principali linee guida, basate sulle evidenze cliniche della letteratura, per il management del nodulo polmonare solido indeterminato ed incidentale, quelle della Fleischner Society proposte nel 2005 e quelle dell'ACCP (American College of Chest Physicians) del 2013, tengono conto delle dimensioni del nodulo e dei fattori di rischio individuali del Paziente. Le prime considerano i noduli con diametro massimo inferiore o uguale a 8 mm, le seconde anche noduli di dimensioni maggiori^{2,3}. Per quanto riguarda le lesioni ground glass pure, le linee guida dell'ACCP 2013 suggeriscono, se il nodulo

* Ilaria Valentini, dirigente medico di I livello U.O. Pneumologia – Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio ASL della Romagna ambito di Rimini. Andrea Mussoni, dirigente medico di I livello U.O. Pneumologia – Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio ASL della Romagna ambito di Rimini. Luigi Arcangelo Lazzari Agli, direttore U.O. Pneumologia – Dipartimento Malattie dell'Apparato Respiratorio ASL della Romagna ambito di Rimini.

ha un diametro \geq di 5 mm, di dimostrarne, con un follow-up a 3 mesi, la risoluzione o la persistenza; in quest' ultimo caso potrebbe trattarsi di un'iperplasia adenomatosa atipica (AAH) o di un adenocarcinoma in situ (AIS). Sebbene in una piccola percentuale di casi si tratti di un adenocarcinoma invasivo, l'approccio invasivo (biopsia/chirurgia) non è indicato a meno che la lesione aumenti di dimensioni o mostri la comparsa di una componente solida nel contesto³. La diagnosi differenziale va effettuata tra noduli maligni primitivi broncogeni, linfomi, carcinoidi, sarcomi e metastasi. Numerose sono anche le lesioni benigne da considerare tra cui i noduli displastici: fibromi, amartomi, blastomi, neuro fibromi; i noduli infiammatori infettivi e non come granulomi tubercolari, sarcoidei, istoplasmosi, nocardiosi, polmoniti, ascessi polmonari, cisti idatidee, i noduli necrobiosi, reumatoidi, la granulomatosi di Wegner, le polmoniti rotonde.

1.2 Diagnosi dei noduli polmonari periferici

La lobectomia, in pazienti con una lesione polmonare periferica con una probabilità molto alta pre test di malignità, è indicata dalle linee guida, ma studi di screening con TC torace hanno dimostrato che dal 18 al 34% di interventi sono eseguiti in pazienti con noduli benigni. Di conseguenza un tentativo di diagnosi mini invasiva è fortemente suggerito^{4,5,6,7,8}. Differenti sono le metodiche di prelievo. Se ne possono distinguere per via endobronchiale o per via transparietale. Nelle lesioni periferiche l'approccio diagnostico è più complesso rispetto a ciò che accade per le lesioni centrali e la broncoscopia e l'agoaspirato trans-parietale TC-guidato (TTNA) sono utilizzati con uguale frequenza nei diversi centri. La TTNA ha un successo diagnostico molto elevato, prossimo al 90%⁹, ma si associa ad una percentuale di pneumotorace complessivamente pari al 15% e molto più alta, rispetto a ciò che accade per le lesioni centrali, in alcuni specifici casi (es. pazienti con BPCO, lesioni distanti dalla pleura). I campionamenti per via endobronchiale possono essere effettuati in assenza di guida, ma la sensibilità della metodica in questo caso è inferiore al 20%, oppure utilizzando una guida. Fortunatamente, la recente introduzione di nuove tecniche di imaging (EBUS radiale, navigazione elettromagnetica, broncoscopia virtuale, broncoscopia ultrasottile) che servono come guida per gli strumenti broncoscopici di prelievo (pinze, aghi, spazzole) ha consentito di migliorare le performance diagnostiche della broncoscopia, ed una recente metanalisi ha attribuito alla broncoscopia guidata da queste nuove tecniche di imaging una sensibilità del 70% nella diagnosi di lesioni periferiche¹⁰. La più utilizzata è la guida fluoroscopica con la quale la sensibilità della procedura varia dal 20 all'84% per le lesioni maligne e dal 35% al 56% per le lesioni benigne. Le complicanze sono nettamente inferiori rispetto alla TTNA. Altre guide sono: la TC toracica associata alla broncoscopia virtuale (sensibilità del 65,4%); la navigazione elettromagnetica (sensibilità variabile dal 59% al 71%), navigazione elettromagnetica ed EBUS (sensibilità dell'88%); guida EBUS (sensibilità dal 49 all'88% per le lesioni maligne; 73% complessiva)⁹. Una metanalisi che considerava i prelievi sotto guida fluoroscopica precedenti all'utilizzo della minisonda EBUS notava una sensibilità complessiva del 33% per lesioni con diametro inferiore a 2 cm e del 62% per lesioni con diametro superiore a 2 cm¹¹. EBUS-TBLB ha migliorato la resa diagnostica dell'investigazione endobronchiale delle lesioni polmonari periferiche ad un livello più simile alla biopsia percutanea TC guidata con un miglioramento della sensibilità soprattutto per lesioni di più piccolo calibro. Nella metanalisi più recente pubblicata sull'European Respiratory Journal del 2011 è stata notata una resa diagnostica complessiva per le lesioni periferiche di 20 mm del 56,3% che è solo modestamente inferiore rispetto alle lesioni > di 20 mm (77,7%)⁴. In uno studio

prospettico di Herth e colleghi è stato dimostrato che l'utilizzo della sonda EBUS radiale permette anche di campionare lesioni non visualizzabili alla fluoroscopia poiché di esigue dimensioni e, pertanto, di evitare procedure di tipizzazione alternative tra cui la chirurgia stessa. Il ricorso alla chirurgia è stato evitato nel 17% dei casi¹². Un recente studio giapponese ha messo in evidenza come, attraverso l'utilizzo della minisonda radiale, sia possibile anche identificare e campionare per via endoscopica lesioni a vetro smerigliato pure o con componente subsolida. Gli Autori affermano che, la resa diagnostica delle biopsie transbronchiali sottoguida EBUS radiale, in questo tipo di lesioni, è inferiore a quella della TTNA e della stessa metodica su lesioni solide, in particolare nel primo preso come riferimento la resa diagnostica risultò del 65%, invece nel secondo studio del 46% nel puro ground glass e del 59% nelle lesioni miste^{13,14,15}.

1.3 La minisonda EBUS radiale

La sonda miniaturizzata venne sviluppata negli anni '90 e può essere utilizzata per andare nella periferia del polmone. La minisonda EBUS ha una frequenza di 20 MHz con immagini a 360°, profondità di penetrazione di 4-5 cm, risoluzione < 1 mm, aspettativa di vita 50-100 procedure. Esistono diverse marche in commercio con differenti diametri. Se utilizzate con la guida la minisonda di diametro di 1,4 mm può essere introdotta attraverso un canale operativo di 2 mm, quella di diametro di 1,7 mm in uno di 2,6 mm altrimenti entrambe possono essere inserite in un canale operativo di 2,2 mm (Fig. 1). La differenza di impedenza tra il tessuto polmonare normale e le lesioni polmonari lo ha reso un importante strumento per l'identificazione delle lesioni polmonari. Gli ultrasuoni sono completamente riflessi dall'aria presente nei polmoni dando l'impressione di una 'tempesta di neve'. Una volta che la sonda è dentro la lesione l'immagine cambia e permette una visione dettagliata della stessa. I tumori solidi tendono a presentarsi come immagini ipoecogene con un bordo brillante che li distingue dal polmone circostante. Le immagini ecografiche di tessuto infiammatorio o di atelettasie sono meno omogenee a causa delle differenti strutture all'interno della lesione e la componente fluida è anecogena. Autori giapponesi hanno anche attribuito il segno della cosiddetta 'bufera di neve' alle lesioni ground glass pure e quello della 'mista bufera' di neve alle lesioni con componente subsolida. Quando la lesione viene raggiunta dalla sonda radiale, questa viene retratta prima di inserire la pinza biptica attraverso il canale di lavoro. Herth e colleghi hanno per la prima volta utilizzato la minisonda EBUS nel 2002 per identificazione di lesioni periferiche e come guida per biopsie transbronchiali. La posizione della sonda EBUS radiale in relazione alla lesione può essere centrale (dentro il target) o adiacente¹⁶. La presenza del segno del bronco o bronchus sign, definito come bronco che giunge direttamente alla lesione, è un potente fattore predittivo per il successo della biopsia transbronchiale sotto guida EBUS radiale. In uno studio di Minezawa e colleghi vennero considerati 149 casi di biopsia trans bronchiale sotto gui-

Figura 1 – Minisonda EBUS radiale.



da EBUS e furono analizzati i fattori prognostici predittivi della resa diagnostica di tale metodica. Dall'analisi univariata che condussero emerse che le dimensioni della lesione, la visibilità della lesione all'RX torace e la presenza di bronchus sign erano significativi per il definitivo risultato della biopsia, dall'analisi multivariata solo il bronchus sign risultava essere fattore prognostico predittivo di corretta resa diagnostica¹⁷.

2. Scopi dello studio

Obiettivi primari dello studio sono la resa diagnostica degli agoaspirati transbronchiali e delle biopsie transbronchiali sotto guida fluoroscopica, associata ad EBUS radiale, di lesioni con diametro maggiore inferiore ai 2-3 cm ed il confronto con i dati della letteratura per valutare i vantaggi dell'associazione delle due metodiche, presso il nostro centro cui afferisce un bacino d'utenza di una provincia di dimensioni medie (335000 abitanti circa).

Obiettivi secondari sono la resa diagnostica rispettivamente nelle lesioni benigne e nelle lesioni maligne, nelle lesioni ground glass pure e sub solide ed in lesioni senza franco segno del bronco. Valutazione delle sedi dove è possibile avere una resa diagnostica maggiore e, infine, descrizione delle procedure di raccolta dei campioni nella pratica clinica quotidiana.

3. Materiali e metodi

Da settembre 2012 a giugno 2015, presso l'Endoscopia Toracica della provincia di Rimini, sono state effettuate 177 fibrobroncoscopie con l'utilizzo di sonda EBUS radiale in associazione alla guida fluoroscopica. I dati degli esami eseguiti sono stati desunti dal database di refertazione degli esami endoscopici in uso presso il nostro centro e dalle cartelle cliniche elettroniche utilizzate presso il nostro nosocomio. Di tutti i pazienti con noduli sono stati valutati: dimensione, sede e caratteristiche TC della lesione, presenza o meno di bronchus sign, visibilità della lesione con fluoroscopia e mediante rEBUS, risultati dei prelievi effettuati in termini di referto citologico, istologico, se era stata effettuata una sola indagine diagnostica o se il paziente era stato sottoposto anche a TTNA ed in quest'ultimo caso se questa era stata fatta prima o dopo la fibrobroncoscopia. Sono stati raccolti inoltre i report degli eventuali interventi chirurgici eseguiti ed i referti di anatomia patologica. Per quei pazienti inoperabili o per cui non era indicato un intervento chirurgico, poiché le lesioni erano benigne, sono stati raccolti dati relativi al follow-up radiologico. Di questi 177 pazienti sottoposti a fibrobroncoscopia con EBUS radiale 93 avevano alla TC torace noduli di diametro massimo di 3 cm, 53 avevano lesioni di diametro minore o uguale a 2 cm. Le localizzazioni più frequenti dei noduli periferici erano: il segmento apicodorsale del lobo superiore sinistro (15/93), il segmento apicale del lobo superiore destro (10/93), i segmenti anteriori di entrambi i lobi superiori (10/93 nel lobo superiore destro e 9/93 nel lobo superiore sinistro), il segmento posteriore del lobo superiore destro (9/93) ed il segmento apicale del lobo inferiore destro (8/93). Le lesioni erano noduli solidi in 77 casi, noduli ground glass puri in 4 casi o lesioni miste in 12 casi. Il segno del bronco era presente in 54 su 93 noduli esaminati. La lesione veniva dapprima identificata mediante fluoroscopia, in 81 pazienti era ben evidente, in 12 pazienti invece la fluoroscopia non permetteva di evidenziarla esattamente ed in 4 di questi neanche la sonda EBUS radiale permetteva di vederla pertanto non si è proceduto con i prelievi. In 2 casi è stata utilizzata la guida (guide sheat) per l'introduzione della pinza bioptica. Tutti gli agoaspirati e le biopsie transbronchiali attraverso fibrobroncoscopia sono state eseguiti utilizzando fibrobroncoscopi flessibili

(Olympus; Tokyo, Giappone o Pentax Tokyo Giappone) e videobroncoscopi Olympus in anestesia locale con lidocaina al 2% e con sedazione con midazolam in dosi variabili da 1 a 5 mg. L'analisi ultrasonografica è stata effettuata utilizzando una sonda ecografica flessibile a 20 MHz di frequenza (EU-M 30; Olympus) (Fig. 2). La parete bronchiale ed i suoi strati sono stati esaminati a 360°. Una volta identificato il bronco tributario della lesione è stata rimossa la sonda radiale ed introdotto l'ago o la pinza. Il materiale proveniente dall'agoaspirato veniva posto su più vetrini, a loro volta strisciati e fatti asciugare a secco all'aria e colorati con Diff-Quick per essere visionati per la ROSE (Fig. 3), o lasciati a secco o posti in alcool per le colorazioni successive effettuate in laboratorio; oppure raccolto per ottenere il citoincluso o il coagulo (tissue clot core). Per i dettagli di lavorazione del materiale si rimanda ad un precedente lavoro di Chest 2015¹⁸. In caso di dubbi diagnostici su lesioni apparentemente benigne il materiale prelevato è stato posto direttamente in soluzione fisiologica per esame colturale. I campioni raccolti con pinza bioptica sono stati posti direttamente in formalina per esame istologico. A volte è stato effettuato uno striscio su vetrino del materiale bioptico da colorare con colorazione rapida per ROSE.

Figura 2 – Visualizzazione endoscopica, ecografica e fluoroscopica durante la procedura.

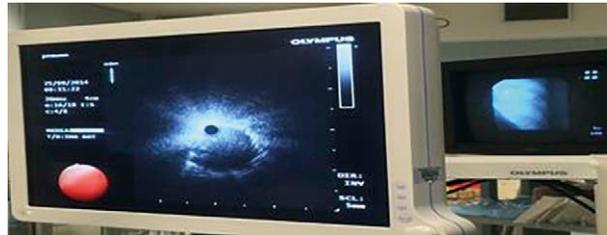
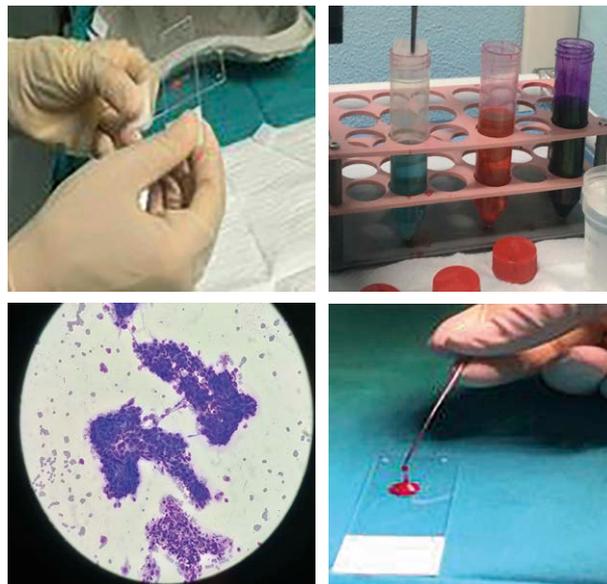


Figura 3 – Preparazione del materiale: vetrini, ROSE (rapid on site evaluation) e tissue clot core.



4. Statistica

Sono stati considerati adeguati tutti i prelievi risultati diagnostici per neoplasia polmonare e tutti i prelievi con riscontro di flogosi o patologia non neoplastica. Sono stati considerati veri positivi (VP) solo i prelievi diagnostici per neoplasia. Sono stati considerati veri negativi (VN) i prelievi che hanno prodotto una diagnosi di flogosi o patologia benigna confermata dal successivo riscontro chirurgico o clinico-radiologico. Falsi negativi (FN) tutti i prelievi non diagnostici e tutti i prelievi risultati negativi o flogistici in cui i pazienti hanno avuto un successivo riscontro chirurgico o clinico- radiologico o di campionamento TC guidato di neoplasia.

I dati di sensibilità, e accuratezza diagnostica sono stati calcolati come 'percentuale' delle lesioni campionate.

5. Risultati

Dei 93 pazienti 61 avevano lesioni maligne, 30 benigne, in 2 pazienti non sono stati eseguiti campionamenti di alcun tipo e gli stessi soggetti hanno rifiutato di sottoporsi a chirurgia, i noduli rispettivamente solido e ground glass sono rimasti stabili nei successivi follow up radiologici. In 4 casi in totale non è stato fatto alcun prelievo endoscopicamente poiché la lesione non risultava visibile all'ecoendoscopia e nemmeno alla fluoroscopia, in 2 di questi la diagnosi è stata effettuata con prelievo TC guidato. Le diagnosi definitive sono risultate: 37 adenocarcinomi polmonari, 11 carcinomi squamocellulari polmonari, 4 microcitomi, 1 metastasi da carcinoma mammario, 2 metastasi da carcinoma del colon, 1 da adenocarcinoma endometriale, 2 metastasi da carcinoma vescicale e 1 renale, 2 carcinoidi, 1 MALT linfoma, 14 flogosi, 1 emangiendoteloma, 2 sarcooidosi, 2 silicosi, 3 amartomi, 3 polmoniti organizzative, 1 nodulo necrobiotico, 2 parenchimi polmonari normali, 1 tubercolosi e 1 polmonite eosinofila. La conferma chirurgica è stata ottenuta in 39/93 casi, 2 casi sono stati persi nel follow-up, gli altri sono stati seguiti con follow-up clinico radiologico. La biopsia transparietale Tc guidata è stata effettuata in 20 su 93 casi, in 15 è stata eseguita dopo la EBUS radiale e in 4 prima della stessa. 46 sono risultati i prelievi veri positivi (neoplasie maligne) e 26 i veri negativi (lesioni benigne). In totale quelli diagnostici sono risultati 72 con una resa complessiva dell'81%. Gli esami citologici sono stati eseguiti in 61 casi e quelli istologici in 70, entrambi in 44 e il tissue clot core è stato ottenuto in 4 casi (in 3 casi è risultato diagnostico). Si è osservata concordanza cito-istologica 34 volte, mentre negli altri 10 casi i prelievi non erano concordi. Nel sottogruppo di pazienti con lesioni solide alla TC torace (77/93), in 58 su 74 in cui è stato effettuato l'esame questo è risultato diagnostico (39 veri positivi, 19 veri negativi) con un'accuratezza del 78%. Tra coloro con lesioni subsolide (12/93), in 10 il prelievo è risultato diagnostico (83%), nei 2 casi falsi negativi la lesione non era ben visualizzabile con fluoroscopia ed in uno neanche con EBUS radiale. Nelle lesioni ground glass pure (4/93) 3 sono risultate le procedure ecoendoscopiche diagnostiche (75%). Se consideriamo inoltre i noduli con bronchus sign presente (54/93) in 50 casi l'esame è risultato diagnostico (92%); invece tra i 39 casi in cui non era presente tale segno l'accuratezza è stata inferiore (56%), in particolare in 4 pazienti il prelievo non è stato effettuato poiché l'opacità non risultava visibile con EBUS radiale, 2 di questi noduli sono stati tipizzati con TTNA: uno è risultato un carcinoma, l'altro flogosi. Nel sottogruppo di pazienti con lesioni di diametro inferiore a 2 cm (53), 37 sono risultati i prelievi diagnostici (75%); in 4 casi il nodulo non era visibile con EBUS radiale. Infine considerando le sole lesioni benigne la procedura è risultata diagnostica nel 93% dei casi; per quanto riguarda le sole maligne nel 77% dei pazienti (Tab. 1). Tale dato non è concorde

con ciò che viene descritto in letteratura dove la maggiore resa diagnostica si ha per le lesioni maligne. Considerando le sedi dei noduli la migliore resa diagnostica è stata nel lobo medio (100%) analogamente ai dati pubblicati, coinvolto però nello studio presente, in un numero esiguo di soggetti. Tra le sedi maggiormente interessate dalle lesioni la resa diagnostica è stata dell'80% rispettivamente nel segmento anteriore del lobo superiore destro e nel segmento apicodorsale del lobo superiore sinistro, del 77% nel segmento posteriore del lobo superiore destro, del 75% nel segmento apicale del lobo inferiore destro e rispettivamente del 70% e del 66% nel segmento apicale del lobo superiore destro e nel segmento anteriore del lobo superiore sinistro.

Tabella 1 – Influenza della resa diagnostica endoscopica in base alle differenti caratteristiche delle lesioni.

Variabili	Totale (n. 93)	Diagnosi definitiva con EBUS TBNA e TBB	
		Si	No
Lesioni con diametro massimo inferiore a 30 mm (media±DS 19.49±6.88)	93 (100%)	72 (77%)	21 (23%)
lesioni tipizzate con EBUS	89 (96%)	72 (81%)	17 (19%)
Lesioni con diametro massimo inferiore a 20 mm (media±DS 14.64±4.59)	53 (57%)	37 (70%)	16 (30%)
Lesioni tipizzate con EBUS	49 (53%)	37 (76%)	12(24%)
Eziologia della lesione			
Maligne	62 (67%)	47 (76%)	14 (23%)
Benigne	29 (31%)	26 (89%)	2 (7%)
Stabili non tipizzate	2 (2%)		
Lesioni tipizzate con EBUS			
Maligne	61 (66%)	47 (77%)	14 (23%)
Benigne	28 (30%)	26 (93%)	2 (7%)
Bronchus sign n. (%)			
Presente	54 (58%)	50 (93%)	4 (7%)
Assente	39 (42%)	22 (56%)	17 (44%)
Assente tipizzate con EBUS	35 (38%)	22 (63%)	13 (37%)
Caratteristiche della lesione n. (%)			
Solida	77(83%)	58 (75%)	19 (25%)
Solida tipizzata con EBUS	74 (80%)	58 (78%)	16 (22%)
Subsolida	12 (13%)	10 (83%)	2 (17%)
Ground glass	4 (4%)	3 (75%)	1 (25%)
Ground glass tipizzate con EBUS	3 (3%)	3 (100%)	

6. Discussione

L'utilizzo della minisonda EBUS radiale è ormai adottato da numerosi centri come supporto per l'identificazione di lesioni polmonari periferiche per l'esecuzione di prelievi mirati. Nella nostra esperienza la pratica di effettuare biopsie transbronchiali con guida fluoroscopica è in vigore da anni. Da 3 anni circa è stata introdotta la tecnica di associazione di 2 metodiche: fluoroscopia ed EBUS radiale che è diventata pratica comune soprattutto per quanto riguarda lesioni di diametro massimo inferiore a 3 cm. Questo studio osservazionale è volto ad evidenziare l'attività svolta ed i risultati ottenuti con l'introdu-

zione della sonda ecoendoscopica in una endoscopia toracica di una provincia di medie dimensioni in cui operano medici con esperienza in campionamenti con guida fluoroscopica. In accordo con i dati della letteratura la minisonda radiale ha permesso di ottenere una buona resa diagnostica sia per lesioni maligne che benigne sia di diametro massimo inferiore ai 3 cm, sia inferiore ai 2 cm. I risultati ottenuti sono sovrapponibili a quelli riportati in una recente metanalisi che ha considerato studi in cui veniva utilizzata la minisonda EBUS radiale in associazione a differenti altre guide come la fluoroscopia (sensibilità del 77% per lesioni maligne nel nostro studio vs 73% nella metanalisi riportata)⁴. La sensibilità della metodica si è rivelata di gran lunga superiore alla sola fluoroscopia se consideriamo i dati provenienti dalla metanalisi di Schreiber e colleghi del 2003 (sensibilità del 33% per lesioni di diametro < di 2 cm e 62% per lesioni di diametro > 2 cm)¹⁹. Inoltre la resa diagnostica e la sensibilità si sono rilevate superiori anche rispetto allo studio recente di Chen e colleghi in cui non veniva utilizzato nessun'altra guida oltre alla sonda EBUS radiale (resa diagnostica del 58% e del 72% rispettivamente per lesioni di diametro inferiore a 2 cm e tra 2 e 3 cm) ed a quello di Yoshiwaka e colleghi in cui è stata valutata la sensibilità dei prelievi con EBUS radiale con guide sheath senza supporto della fluoroscopia (29,7% per lesioni < 20 mm, 57,9% per lesioni tra 20 e 30 mm)^{20,21}. Seppur in numero esiguo sono stati eseguiti prelievi anche su lesioni sub solide e su lesioni ground glass con alta resa. Inoltre, analogamente ai dati riportati in letteratura, l'accuratezza diagnostica nei casi in cui il bronchus sign era assente è stata significativamente inferiore rispetto ai casi in cui questo era presente a conferma del fatto che la presenza di tale segno è un fattore predittivo positivo di buon risultato.

7. Conclusioni

Dai dati rilevati è possibile concludere che nella pratica clinica, è indicato l'utilizzo delle 2 metodiche in associazione per il campionamento di lesioni con diametro massimo inferiore a 3 cm per incrementare la resa diagnostica e ridurre il ricorso ad ulteriori indagini. Limiti principali di questo studio sono il fatto che si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico.

Bibliografia

- 1 Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Mirtcheva R., McGuinness G., McCauley D., Miettinen O.S. *et al.* (2002) CT screening for lung cancer: Frequency and significance of part-solid and non-solid nodules. *AJR*. CLXXVIII, 1053-1057.
- 2 MacMahon H., Austin J.M., Gamsu G., Herold C.J., Jett J.R., Naidich D.P. *et al.* (2005) Guidelines for Management of Small Pulmonary Nodules Detected on CT Scans: A Statement from The Fleischner Society. *Radiology*. CCXXXVII, 395-400.
- 3 Gould M.K., Donington J., Lynch W.R., Mazzone P.J., Midthun D.E., Naidich D.P. *et al.* (2013) Evaluation of Individuals With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer? Diagnosis and Management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. CXLIII (5) (Suppl), e93S-e120S.
- 4 Steinfort D.P., Khor Y.H., Manser R.L., Irving L.B. (2011) Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Resp Journal*. XXXVII, 902-910.
- 5 Gould M.K., Fletcher J., Lannetoni M.D. (2007) Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidencebasedclinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. CXXXII (Suppl. 3), 108S-130S.

- 6 Wilson D.O., Weissfeld J.L., Fuhrman C.R. *et al.* (2008) The Pittsburgh Lung Screening Study (PLuSS): outcomes within 3 years of a first computed tomography scan. *Am J Respir Crit Care Med.* CLXXVIII, 956-961.
- 7 Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E. *et al.* (2005) CT screening for lung cancer: five-year prospective experience. *Radiology.* CCXXXV, 259-265.
- 8 Pastorino U., Bellomi M., Landoni C. *et al.* (2003) Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet.* CCCLXII, 593-597.
- 9 Rivera M.P., Mehta A.C., Wahidi M.M. (2013) Establishing the Diagnosis of Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians. Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* CXLIII (5) (Suppl), e142S-e165S.
- 10 Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T., Harris L.J., Detterbeck F.C. (2013) Methods for staging non small cell lung cancer. Diagnosis and management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physician Evidence based clinical practice guidelines. *Chest.* CXLIII (5) (Suppl), e211S-e250S.
- 11 Roth K., Hardie J.A., Andreassen A.H. *et al.* (2008) Predictors of diagnostic yield in bronchoscopy: a retrospective cohort study comparing different combinations of sampling techniques. *BMC Pulm Med.* VIII, 2.
- 12 Herth F.J.F., Eberhardt R., Becker H.D., Ernst A. (2006) La biopsia trans bronchiale con guida ultrasonica endobronchiale in noduli solitari non visibili alla fluoroscopia. Uno studio prospettico. *Chest Edizione Italia.* I, 47-50.
- 13 Izumo T., Sasada S., Chavez C. *et al.* (2013) The diagnostic utility of endobronchial ultrasonography with a guide sheath and tomosynthesis images for ground glass opacity pulmonary lesions. *J Thorac Dis.* V, 745-750.
- 14 Ikezawa Y., Sukoh N., Shinagawa N. *et al.* (2014) Endobronchial ultrasonography with a guide sheath for pure or mixed ground-glass opacity lesions. *Respiration.* LXXXVIII, 137-143.
- 15 Izumo T., Sasada S., Chavez C., Matsumoto Y., Tsuchida T. (2015) Radial endobronchial ultrasound images for ground-glass opacity pulmonary lesions. *ERJ Express.* Jan.
- 16 Schuhmann M., Eberhardt R., Herth F.J.F. (2013) Endobronchial Ultrasound for Peripheral Lesions: a Review. *Endosc Ultrasound.* Jan-Mar; II (1), 3-6.
- 17 Minezawa T., Okamura T., Yatsuya H., Yamamoto N., Morikawa S., Yamaguchi T., Morishita M., Niwa Y. *et al.* (2015) Bronchus sign on thin-section computed tomography is a powerful predictive factor for successful transbronchial biopsy using endobronchial ultrasound with a guide sheath for small peripheral lung lesions: a retrospective observational study. *BMC Medical Imaging.* XV, 21.
- 18 Trisolini R., Cancellieri A., Tinelli C., De Biase D., Valentini I., Casadei G. *et al.* (2015). Randomized trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with and without rapid on site evaluation for lung cancer genotyping. *Chest.* CXLVIII (6), 1430-1437.
- 19 Schreiber G., McCrory D.C. (2003) Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* CXXIII (Suppl. 1), 115S-128S.
- 20 Chen A., Chenna P., Loissele A., Massoni J., Mayse M., Misselhorn D. (2014) Radial Probe Endobronchial Ultrasound for Peripheral Pulmonary Lesions. A 5-Year Institutional Experience. *Ann Am Thorac Soc.* May; XI (4), 578-582.
- 21 Yoshikawa M., Sukoh N., Yamazaki K., Kanazawa K., Fukumoto S., Harada M., Kikuchi E., Munakata M., Nishimura M., Isobe H. (2007) Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without x-ray fluoroscopy. *Chest.* CXXXI, 1788-1793.



Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente con emottisi in Pronto Soccorso. Studio osservazionale in un Dipartimento di emergenza italiano di terzo livello

*Simone Vanni, Stefano Grifoni, Gabriele Viviani, Claudia Casula, Sofia Bigiarini, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

L'emottisi, definita come l'espettorazione di sangue proveniente dai polmoni o dall'albero bronchiale, è una condizione clinica importante e potenzialmente letale, spesso con un decorso difficilmente prevedibile.

La maggior parte dei pazienti con emottisi si presenta direttamente ai dipartimenti di emergenza ed i medici dell'emergenza sono spesso i primi che valutano e gestiscono questi pazienti. Non esistono linee guida condivise per il trattamento dei pazienti con emottisi e la stessa stratificazione prognostica in emottisi massiva e non massiva non ha una definizione precisa e condivisa¹.

Se da una parte i dati epidemiologici internazionali si riferiscono per lo più a casistiche selezionate in ambito specialistico¹⁻³, a livello nazionale mancano dati circa la presentazione clinica, il percorso diagnostico, l'eziologia ed il trattamento dei pazienti che accedono ai dipartimenti di emergenza, ed in particolare sono scarse le notizie sull'utilizzo in emergenza/urgenza di metodiche diagnostico-terapeutiche invasive come la broncoscopia e l'embolizzazione delle arterie bronchiali⁴.

Questo studio si propone di analizzare la casistica afferente ad un Dipartimento di Emergenza Accoglienza (DEA) italiano di III livello, descrivendone l'epidemiologia ed il percorso diagnostico-terapeutico in Emergenza-Urgenza. Dall'analisi di questi dati si è tentato inoltre di costruire un sistema a punteggio di stratificazione prognostica che potesse dare indicazioni sul percorso diagnostico-terapeutico da seguire nel DEA.

* Simone Vanni, SOD di Medicina e chirurgia d'urgenza e accettazione, AOU Careggi di Firenze. Stefano Grifoni, SOD di Medicina e chirurgia d'urgenza e accettazione, AOU Careggi di Firenze. Gabriele Viviani, SOD di Medicina e chirurgia d'urgenza e accettazione, AOU Careggi di Firenze. Claudia Casula, AOU Careggi di Firenze. Sofia Bigiarini, AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi Firenze.

2. Metodi

2.1 Disegno dello studio

2.1.1 Studio osservazionale retrospettivo in un DEA italiano di III livello

Criteri di inclusione e metodo di raccolta dati

Sono stati considerati pazienti consecutivi che accedevano al Pronto Soccorso generale del DEA dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Careggi (Firenze) per emoftoe o emottisi in un periodo che andava dal 1 ottobre 2014 al 30 settembre 2015. Non vi erano criteri di esclusione.

La ricerca è stata effettuata sul software clinico-gestionale in uso presso il Pronto Soccorso (First-Aid) utilizzando 'emoftoe' o 'emottisi' come parole chiave nel campo testuale della diagnosi. Oltre alle caratteristiche demografiche sono state considerate la tipologia dell'episodio, definita come emoftoe in presenza di muco striato di sangue e di emottisi nel caso di emissione di espettorato a prevalente contenuto ematico⁵, il numero degli episodi nelle 24 ore, le comorbilità preesistenti, le terapie in corso, i parametri vitali ed il codice di presentazione al triage, il tipo di diagnostica eseguita, la terapia somministrata, e l'eventuale ricorso a tecniche invasive come la broncoscopia, la ventilazione assistita, l'embolizzazione. I dati sono stati archiviati su un database preconfigurato in formato Excel.

Misure di esito

Come indicatore di eventi clinici avversi è stato utilizzato un endpoint composito inclusivo di almeno uno dei seguenti: a) la necessità di una terapia invasiva, cioè di embolizzazione dei vasi bronchiali o di una broncoscopia operativa (emostasi per via broncoscopica compreso il lavaggio con salina fredda, istillazione locale di tranex e/o adrenalina), b) misure di supporto 'salva vita' come l'emotrasfusione e la ventilazione assistita, c) il ricovero in terapia intensiva/subintensiva, d) il decesso intraospedaliero. Il follow-up intraospedaliero e le eventuali ripresentazioni in Pronto Soccorso entro 3 mesi sono state verificate mediante il software First-Aid e mediante la revisione delle cartelle cliniche.

Analisi statistica

Le variabili numeriche sono state riportate come media \pm deviazione standard (DS) le variabili categoriche come percentuali. Per confrontare le medie è stato utilizzato il test T di student mentre per il confronto di percentuali è stato utilizzato il test del Chi quadro. Una differenza è stata considerata significativa in tutte le analisi quando il valore di P a 2 code era $< 0,05$.

Al fine di costruire uno score clinico predittivo dell'endpoint avverso combinato (vedi il paragrafo precedente) abbiamo valutato l'associazione tra variabili cliniche e l'endpoint mediante analisi di regressione logistica multivariata per 'step' con modalità a ritroso (stepwise backward analysis). Le variabili incluse erano: età > 60 anni, Sesso, storia di fumo di sigaretta, la presenza di note patologie emoftoizzanti (fibrosi cistica, bronchiectasie, tubercolosi), nota malattia neoplastica delle vie aeree, la presenza di emottisi vs emoftoe, numero degli episodi nelle 24 h ≥ 3 , uso di terapia antitrombotica, una frequenza cardiaca > 100 battiti/min., una pressione sistolica < 100 mmHg, un rapporto satO₂/Fio₂ < 300 ⁶.

Abbiamo incluso nello score le variabili che allo step finale mostravano una $P \leq 0,1$. A ciascuna variabile selezionata è stato assegnato un punteggio proporzionale all'Odds Ratio calcolato nell'analisi di regressione. L'analisi è stata eseguita mediante il software SPSS 19.

3. Risultati

Dal 1 ottobre 2014 al 30 settembre 2015 sono stati valutati in Pronto Soccorso 92.518 pazienti di cui il 2,6% è stato triagiato come codice rosso, 25% come codice giallo, 37% verde e 35% come codice bianco-azzurro. L'indice di ricovero sulla popolazione generale era del 12,1%, la mortalità in pronto soccorso era dello 0,2% (151 pazienti).

I pazienti con emoftoe/emottisi erano 197, lo 0,2% di tutti gli accessi, con un'età media di 60 ± 20 anni (range 13-98), in prevalenza di sesso maschile (131, 66%). Di questi, 4 (2%) erano codificati come rossi, 76 (39%) come codice giallo e ai rimanenti era stato assegnato un codice tra il verde e il bianco (Tab. 1). Nei pazienti con emoftoe/emottisi la prevalenza dei codici gialli (38%) era significativamente superiore alla popolazione generale (25%) ($P < 0,001$).

Tabella 1 – Caratteristiche cliniche dei pazienti studiati (N = 197).

Caratteristiche demografiche		
Età (mediana, IIQ)	60	(43-75)
Sesso Femminile	66	(34%)
Italiani	163	(83%)
Fattori di rischio		
Fumo	92	(47%)
Neoplasia polmonare	25	(13%)
Bronchiectasie	11	(6%)
Fibrosi cistica	4	(2%)
Nota patologia emoftoica	63	(33%)
Farmaci antitrombotici	57	(29%)
Codice al triage		
Codice rosso	4	(2%)
Codice giallo	76	(39%)
Codice verde	81	(41%)
Codice azzurro-bianco	36	(18%)
Presentazione		
Emoftoe	120	(61%)
Emottisi	71	(36%)
Massiva	3	(1,5%)
Numero episodi nelle 24/h ≥ 3	39	(20%)
Pressione Sistolica mmHg (media. DS)	140	23
Frequenza cardiaca batt/min (media. DS)	81	17
Saturazione O ₂ % (media. DS)	97	4

Abbreviazioni: IIQ: Intervallo Interquartile; DS: Deviazione Standard; Batt/min: Battiti al minuto.

3.1 Caratteristiche cliniche di presentazione

Nella maggior parte dei casi gli episodi venivano descritti come emoftoe (120, 61%); dei restanti casi solo 5 (2,5%) venivano descritti come di almeno $\frac{1}{2}$ bicchiere di sangue, soltanto 1 (0,5%) come maggiore di 300 ml di sangue e 2 (1%) come massivi senza ulteriore specificazione. Il numero di episodi nelle 24 ore veniva riportato raramente in anamnesi.

Se consideriamo gli episodi riportati durante la permanenza in DEA, la maggior parte dei pazienti manifestava un solo episodio (80, 41%), 59 (32%) pazienti 2, e 39 (20%) più di 2 episodi. Circa il 47% dei pazienti aveva una storia di fumo, 63 (32%) avevano una già nota malattia emoftoizzante. Cinquantasette pazienti (29%) erano in terapia con farmaci anti-trombotici, di cui 31 (16%) con aspirina, 10 (5%) con inibitori del recettore per l'ADP, e 11 (5%) con anticoagulanti orali, di cui 3 (1.5%) con i nuovi anticoagulanti.

3.2 Percorso diagnostico-terapeutico

Dei pazienti valutati 51 (26%) eseguivano una valutazione ORL per lo più con esito negativo: solo in 3 (1.5%) casi si riconosceva una causa di pseudo-emottisi.

3.2.1 Indagini radiologiche

128 (65%) pazienti eseguivano come prima indagine radiologica una radiografia del torace; questa mostrava una probabile fonte di sanguinamento nel 55% dei casi. Dei pazienti sottoposti a RX del torace 81 (63%) eseguivano esclusivamente questo esame diagnostico con un esito negativo nel 48% dei casi. Trentasei pazienti (18%) non eseguivano né un RX né una TC del torace ma soltanto una valutazione ORL.

Settantacinque (38%) pazienti eseguivano una TC, nella maggior parte dei casi con mezzo di contrasto (61,31%). In 33 pazienti (17%), la TC era richiesta senza una precedente RX del torace. La resa diagnostica della TC (n. di diagnosi/n. di esami) era dell'80%. Dei pazienti sottoposti a TC, 42 (56%) avevano già eseguito una RX del torace che era stato positivo nel 52% dei casi (n = 22). Solo 3 (1,5%) pazienti venivano poi sottoposti a biopsia TC guidata. Sei pazienti (3%) venivano trattati mediante embolizzazione delle arterie bronchiali, con successo nell'83% dei casi (in un caso è stata necessaria una seconda procedura).

3.2.2 Broncoscopia

Ventisette pazienti (14%) venivano sottoposti ad esame broncoscopico, 8 (30%) durante la permanenza in PS e 19 (70%) durante la degenza. La resa diagnostica (identificazione della sede di sanguinamento) era del 50% nei pazienti valutati in PS e del 37% nei pazienti valutati durante la degenza. Dei pazienti sottoposti a broncoscopia l'81% aveva già eseguito una TC. In 8 casi venivano eseguite manovre per favorire l'emostasi nel corso dello stesso esame (lavaggio con soluzione fisiologica fredda e/o tranex e/o adrenalina), in 2 casi venivano posizionati stent bronchiali in una seduta dedicata.

3.3.3 Terapia di supporto

L'ossigeno terapia era stata instaurata in 32 (16%) pazienti, 4 (2%) pazienti sono stati trasfusi con emazie concentrate, un paziente è stato sottoposto a ventilazione non invasiva e uno a intubazione oro tracheale e ventilazione assistita. Nessun paziente aveva richiesto una terapia chirurgica.

3.3 Eziologia

La patologia più frequente era rappresentata dalle neoplasie (Tab. 2). Al secondo posto per frequenza erano le forme infettive non specifiche delle basse vie aeree, seguite

dalle riacutizzazioni bronchitiche in pazienti con bronchiectasie. Un discreto numero di pazienti è stato dimesso senza chiara causa (31%), spesso imputando l'episodio a stati infettivi delle prime vie aeree; tra questi solo 5 pazienti facevano uso di farmaci antitrombotici.

Tabella 2 – Etiologia.

Neoplasie polmonari	38	(19%)
Polmoniti	36	(18%)
Bronchiectasie	22	(11%)
Bronchite cronica riacutizzata	17	(9%)
Tubercolosi	7	(4%)
Altre	14	(7%)
Idiopatiche	61	(31%)

3.3 Eventi avversi

Dei 197 pazienti valutati, 2 (1%) sono deceduti durante il follow-up ospedaliero; uno in Pronto Soccorso (0,5%) e uno durante il ricovero. Dei pazienti deceduti uno era affetto da neoplasia polmonare in fase terminale l'altra da una malattia cardiaca terminale complicata con una polmonite. La mortalità in PS non era diversa dalla popolazione generale afferente al PS.

La maggior parte dei pazienti (70%) era gestita senza la necessità di un ricovero, in 42 (21%) casi utilizzando un percorso ambulatoriale in area pneumologica (fast-track), in 14 (7%) casi utilizzando un periodo di osservazione breve. Dei 60 (30%) pazienti ricoverati 22 (37%) avevano una nota patologia emoftoizzante, 29 (48%) avevano una nuova diagnosi durante il ricovero e 9 (15%) restavano idiopatici. La frequenza di ospedalizzazione era significativamente superiore rispetto alla popolazione generale del PS ($P < 0,001$). La degenza media era di 9,8 giorni con un minimo di 2 ed un massimo di 51. Solo 2 (1%) pazienti venivano ricoverati in ambiente semintensivo e 1 paziente, con una fistola aorto-bronchiale, in terapia intensiva.

Dei pazienti dimessi dal pronto soccorso ($n = 137$), 8 (5,8%) si ripresentavano nei 3 mesi successivi, solo 2 (1,4%) nelle prime 72 ore.

L'incidenza dell'endpoint clinico avverso composito, inclusivo di necessità di una terapia invasiva (embolizzazione, broncoscopia operativa), emotrasfusione/ricovero in terapia intensiva/subintensiva, ventilazione, decesso (Tab. 3), era dell'11,2%.

Tabella 3 – Incidenza degli eventi clinici avversi e dell'endpoint combinato.

Embolizzazione	7	(3,5%)
Broncoscopia operativa	9	(4,5%)
Trasfusioni	4	(2%)
Ventilazione non invasiva	1	(0,5%)
Ventilazione invasiva	1	(0,5%)
Morte per tutte le cause	2	(1%)
Endpoint combinato (almeno uno delle precedenti)	22	(11,2%)

Mediante l'analisi di regressione logistica multivariata sono state selezionate 4 variabili (Tab. 4). Assegnando alle variabili un punteggio proporzionale all'Odds Ratio (OR) ottenuto dall'analisi di regressione logistica, si è creato un sistema a punteggio che presenta un'accuratezza prognostica (Statistica C) del 78% (IC 95% 68%-88%) (Fig. 1). Si è poi deciso a scopo pratico di creare 2 sottogruppi di pazienti, uno con un punteggio di 0 considerato a basso rischio (incidenza di eventi del 2,5%) ed uno in cui era presente almeno uno dei fattori di rischio, con un'incidenza crescente dell'endpoint al crescere del punteggio (Fig. 2).

Tabella 4 – Analisi multivariata e costruzione di uno score clinico predittivo degli eventi clinici avversi.

	Odds Ratio (IC 95%)	P	Punteggio
Emottisi vs Emoftoe	2,8 (1,0-7,9)	0,045	1
Numero degli episodi/24h \geq 3	2,5 (0,9-6,7)	0,094	1
Cancro	3,0 (1,1-8,3)	0,035	1
Pressione sistolica < 100 mmHg	9,7 (1,8-53,3)	0,009	3

Nota: Per eventi clinici avversi si intende almeno uno dei seguenti: a) necessità di embolizzazione dei vasi bronchiali o di una broncoscopia operativa b) misure di supporto come emotrasfusione e ventilazione assistita, c) ricovero in terapia intensiva/subintensiva, d) decesso intraospedaliero.

Figura 1 – Analisi grafica della Curva ROC dello score clinico nel predire eventi clinici avversi intraospedalieri. Per eventi clinici avversi si intende almeno uno dei seguenti: a) necessità di embolizzazione dei vasi bronchiali o di una broncoscopia operativa b) misure di supporto come emotrasfusione e ventilazione assistita, c) ricovero in terapia intensiva/subintensiva, d) decesso intraospedaliero.

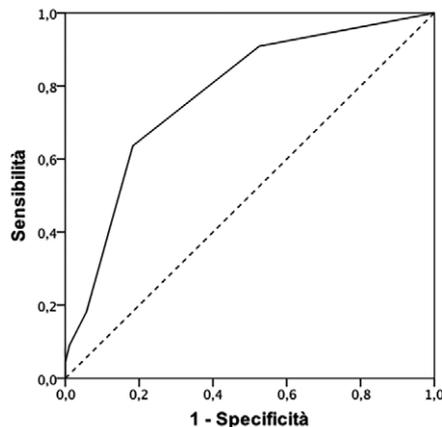
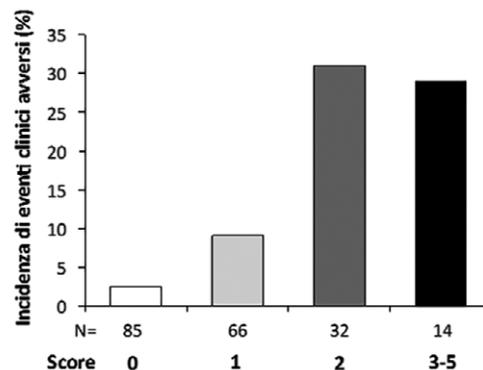


Figura 2 – Incidenza di eventi clinici avversi in gruppi di pazienti con punteggi crescenti dello score clinico. Per eventi clinici avversi si intende almeno uno dei seguenti: a) necessità di embolizzazione dei vasi bronchiali o di una broncoscopia operativa b) misure di supporto come emotrasfusione e ventilazione assistita, c) ricovero in terapia intensiva/subintensiva, d) decesso intraospedaliero.



3.4 Score clinico e percorso diagnostico

Considerando l'intera popolazione, il numero di eventi avversi nei pazienti con RX torace negativo (3/57, 5,3%) era tendenzialmente inferiore a quello dei pazienti con RX torace positivo (8/71, 11,3%) ($P = 0,344$).

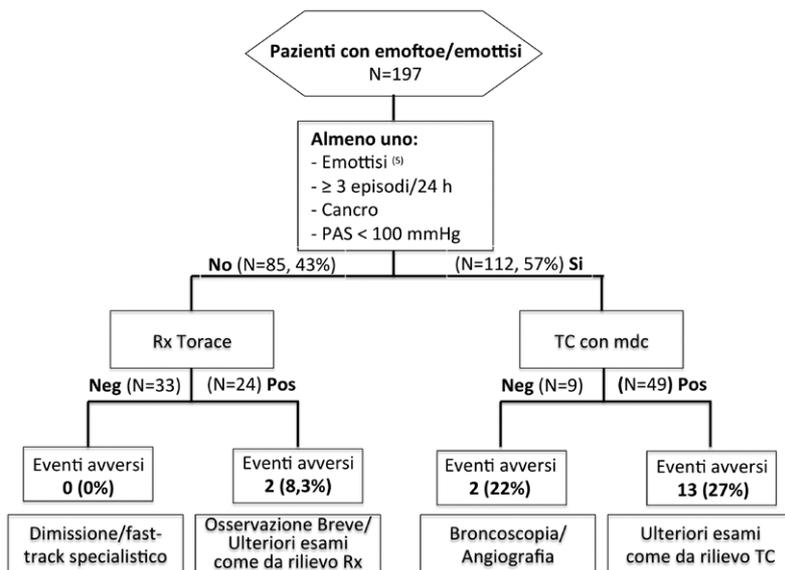
Se consideriamo i pazienti a basso rischio (score = 0), un RX del torace negativo (33/56, 59%) indicava un gruppo di pazienti che aveva un'incidenza di eventi avversi pari allo zero. I pazienti con RX torace positivo (23/56, 41%) avevano un'incidenza di eventi pari a 8,7% (2/23).

Se consideriamo i pazienti a rischio intermedio-alto (score > 0), l'esecuzione dell'RX del torace non era in grado di discriminare ulteriormente i pazienti dal punto di vista prognostico, in particolare i pazienti con RX torace negativo avevano un'incidenza di eventi avversi (3/24, 13%) sovrapponibile a chi lo aveva positivo (6/48, 13%) ($P = 1$).

Per quanto riguarda la TC, nei pazienti a rischio intermedio-alto, la presenza di una TC negativa (9/58, 16%) selezionava una popolazione con un'incidenza di eventi avversi del 22,2% (2/9), suggerendo l'utilità di ulteriori accertamenti nei pazienti con score intermedio-alto e con TC negativa, in particolare un esame broncoscopico o una angiografia.

Sulla base di questi risultati si propone uno schema dell'iter diagnostico in Pronto Soccorso (Fig. 3).

Figura 3 – Proposta di un algoritmo diagnostico per i pazienti che si presentano al dipartimento di emergenza per emottisi/emoftoe5.



4. Discussione

Questo rappresenta il primo studio italiano sull'epidemiologia dei pazienti che si presentano con emoftoe/emottisi in Pronto Soccorso. Dai nostri dati risulta che si tratta di una patologia complessivamente poco frequente (0,2%) con una mortalità a breve termine che

rientra nella media dei pazienti che giungono ad un dipartimento di emergenza-urgenza. Dal punto di vista etiologico, la nostra casistica si allinea ai dati internazionali, in particolare se si escludono i pazienti con già nota malattia neoplastica (13%), la patologia più frequente è quella infettiva delle alte e basse vie aeree, in modo simile a quanto riportato in una recente analisi di una vasta casistica di pazienti valutati presso ambulatori di medicina generale⁶.

Nella nostra analisi retrospettiva, il percorso diagnostico terapeutico in emergenza-urgenza risulta eterogeneo, con la descrizione quantitativa/semi-quantitativa del sangue espettorato in solo il 4% dei casi, un ricorso alla diagnostica radiologica variabile (nessuna indagine radiologica nel 18% dei casi, esecuzione di CT come prima indagine radiologica nel 17% dei casi) e con un esito in ricovero ospedaliero (37%) superiore alla media. Questa eterogeneità nella gestione dei pazienti con emottisi è ben rappresentata anche dalla recente letteratura internazionale, dove si rilevano interrogativi irrisolti su questioni apparentemente semplici come la strategia diagnostica nei pazienti con RX torace negativo⁷ ed i criteri di ammissione ospedaliera e di ricovero in terapia intensiva⁸.

A nostra conoscenza, tranne recenti indicazioni di panel di esperti⁹, basate su studi osservazionali, e consensus nazionali¹⁰, non esistono linee guida condivise sulla gestione dei pazienti con emottisi. Il nostro studio per la prima volta propone un sistema di stratificazione prognostica dei pazienti che accedono al Pronto soccorso per emottisi/emoftoe, volto a fornire uno strumento di classificazione di priorità di accesso alle indagini diagnostiche di primo e di secondo livello. Nello score sono state inserite come variabili, dati clinico-anamnestici semplici come la tipologia dell'espettorato, il numero degli episodi nelle 24 ore, una storia di noto cancro polmonare e il valore della pressione arteriosa sistolica. La tipologia dell'espettorato è stata distinta a seconda se il malato descriveva o veniva direttamente osservato un escreato mucoso con modeste quantità di sangue, che abbiamo definito emoftoe, oppure se veniva descritto o osservato un espettorato prevalentemente ematico, che abbiamo definito emottisi. Sull'utilità di tale distinzione non ci sono precedenti nella letteratura recente, e riconosciamo l'arbitrarietà della scelta; tuttavia, anche sulla base dei risultati ottenuti (OR di 2,8), riteniamo che in un ambiente 'difficile' come quello del Pronto Soccorso, questa semplice distinzione possa avere il suo peso clinico. A proposito ci sembra utile ricordare che la stessa definizione di emottisi massiva a tutt'oggi resta argomento di discussione^{1,11,12}, sia perché la stima quantitativa del volume dell'espettorato resta di difficile applicazione, sia perché dal punto di vista clinico potrebbe avere più importanza la stima degli effetti dell'emottisi¹¹, utilizzando indicatori di danno e di esito come l'anemizzazione e la necessità di emotrasfusioni^{13,14} l'ipossiemia e la necessità di ventilazione^{15,16}, indicatori che abbiamo incluso tra gli eventi avversi e sui quali abbiamo calibrato il nostro score.

Lo score clinico che proponiamo potrebbe avere utilità nel decidere quali pazienti debbano essere sottoposti *in primis* ad un RX del torace e quali invece ad una TC del polmone con MDC (Fig. 3). Pochi sono gli studi che hanno tentato di 'mirare' la strategia diagnostico-terapeutica, cercando di stratificare i pazienti secondo il rischio clinico^{17,18}. Fartoukh e colleghi¹⁸, su una vasta casistica di pazienti afferenti alla terapia intensiva di un ospedale universitario di Parigi hanno valutato retrospettivamente l'associazione tra variabili cliniche e la mortalità intraospedaliera (6,5%), stilando un sistema prognostico a punteggio che includeva come variabili la storia di alcolismo cronico, il cancro, l'aspergillosi, l'estensione del sanguinamento all'RX del torace (≥ 2 quadranti), l'interessamento del circolo polmonare e la necessità di ventilazione meccanica. I dati ottenuti dal nostro studio sono poco confrontabili con quelli dello studio descritto, sia per la casistica selezionata, (Pronto

Soccorso vs Terapia Intensiva) sia per l'endpoint considerato (endpoint combinato mortalità e/o necessità di procedure invasive vs mortalità per tutte le cause) sia per le variabili cliniche considerate. Tenendo presenti questi limiti, possiamo dire che il nostro sistema a punteggio basato soltanto su dati facilmente ottenibili ad una prima valutazione clinico-anamnestica, ha dimostrato una accuratezza prognostica di poco inferiore a quella francese (78% vs 86%)¹⁸. Da notare che anche nello score francese alcune variabili, ritenute a priori importanti nello stabilire la prognosi, come l'età, il fumo, l'utilizzo di farmaci anticoagulanti, il volume dell'espettorato, l'anemizzazione, non sono state poi incluse nello score finale¹⁸. Considerata l'esiguità dei dati, questo non significa che tali variabili non abbiano un ruolo prognostico nella pratica clinica, ma più probabilmente che, in questo ambito clinico, la definizione stessa degli indicatori prognostici debba subire un processo di miglioramento.

Numerosi limiti sono da applicarsi all'analisi dei nostri risultati. La natura retrospettiva dello studio pone seri limiti di accuratezza e riproducibilità, limiti tipici di tutti gli studi retrospettivi. Ciononostante, vista l'assenza di dati osservazionali in pronto soccorso, la nostra indagine rimane d'interesse, fornendo dati epidemiologici preliminari a studi di maggiore numerosità e di superiore valenza scientifica. La numerosità del campione non ci ha permesso di eseguire un'analisi prognostica basata su eventi particolarmente 'duri' come la mortalità (0,2% nella nostra casistica), ma l'aver inserito tra gli endpoint clinici avversi la necessità di trasfusioni, di ventilazione, di embolizzazione o di broncoscopia operativa, come sopra discusso, non è stata solo una necessità dettata dai numeri, ma una scelta precisa volta ad utilizzare come definizione di emottisi 'maggiore' quella basata su indicatori di esito più che sul volume dell'espettorato¹¹. La numerosità del campione ci ha permesso inoltre soltanto la fase di 'derivazione' dello score, ma non è stato possibile validarlo su una casistica indipendente.

In conclusione, il nostro studio per la prima volta in letteratura riporta dati epidemiologici di pazienti che afferiscono per emottisi/emoftoe a un DEA italiano di III livello. Dall'analisi epidemiologica si rileva un'importante eterogeneità nella gestione di questi pazienti che esita nel ricovero ospedaliero in un'alta percentuale dei casi. L'utilizzo del sistema clinico di stratificazione prognostica che proponiamo, se validato in un più ampio studio prospettico, potrebbe migliorare la gestione di questi pazienti, garantendo un utilizzo appropriato delle risorse diagnostiche e del ricovero ospedaliero.

Bibliografia

- 1 Sakr L., Dutau H. (2010) Massive Hemoptysis: An Update on the role of Bronchoscopy in Diagnosis and Management. *Respiration*. LXXX, 38-58.
- 2 Larici A.R., Franchi P., Occhipinti M. *et al.* (2014) Diagnosis and management of hemoptysis. *Diagn interv Radiol*. XX, 299-309.
- 3 Jean-Baptiste E. (2000) Clinical Assessment and management of massive hemoptysis. *Crit Care med*. XXVIII, 1642-1647.
- 4 Jean-Baptiste E. (2005) Management of haemoptysis in emergency department. *Hospital physician*; Jan., 53-59.
- 5 Rugarli C. (2015) *Medicina interna sistematica*. Milano: Edra Masson.
- 6 Adriel R.S., Jaqueline L.S., Fábio F.A. *et al.* (2013) SaO₂/FiO₂ ratio as risk stratification for patients with sepsis. *Critical Care*. XVII (suppl. 4), P51.
- 7 Jones R., Charlton J., Latinovic R., Gulliford M.C. (2009) Alarm symptoms and identification of non-cancer diagnoses in primary care: cohort study. *BMJ*. CCCXXXIX, b3094.

- 8 Thirumaran M., Sundar R., Sutcliffe I.M., Currie D.C. (2009) Is investigation of patients with haemoptysis and normal chest radiograph justified? *Thorax*. LXIV (10), 854-856.
- 9 Fartoukh M. (2010) Severe haemoptysis: indications for triage and admission to hospital or intensive care unit [in French]. *Rev Mal Respir*. XXVII (10), 1243-1253.
- 10 Ketai L.H., Mohammed T.L., Kirsch J. *et al.* (2014) Expert Panel on Thoracic Imaging. ACR appropriateness criteria hemoptysis. *J Thorac Imaging*. XXIX (3), W19-W22.
- 11 Milani G.F., Leporini C., Pivrotto F. 1999 *Emottisi: il ruolo della broncoscopia nella diagnosi e terapia. Standard operativi e linee guida in endoscopia toracica*. 2° Consensus Conference Nazionale. Bologna 16-17 aprile.
- 12 Ibrahim W.H. (2008) Massive haemoptysis: the definition should be revised. *Eur Respir J*. XXXII (4), 1131-1132.
- 13 Thompson A.B., Teshler H., Rennard S.I. (1992) Pathogenesis, evaluation, and therapy for massive hemoptysis. *Clin Chest Med*. XIII, 69-82.
- 14 Flume P.A., YanKaskas J.R., Ebeling M. *et al.* (2005) Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest*. CXXVIII, 729-738.
- 15 Garzon A.A., Cerruti M.M., Golding M.E. (1982) Exsanguinating hemoptysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. LXXXIV, 829-833.
- 16 Ong T.H., Eng P. (2003) Massive hemoptysis requiring intensive care. *Intensive Care med*. XXIX, 317-320.
- 17 Valipour A., Kreuzer A., Koller H. *et al.* (2005) Bronchoscopy guided topical hemostatic tamponade therapy for the management of life-threatening hemoptysis. *Chest*. CXXVII, 2113-2118.
- 18 Bidwell J.L., Pachner R.W. (2005) Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. LXXII (7), 1253-1260.
- 19 Fartoukh M., Khoshnood B., Parrot A. *et al.* (2012) Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration*. LXXXIII (2), 106-114.



L'ecografia toracica in Pneumologia Interventistica: valutazione dell'apprendimento dell'ecografia toracica nei partecipanti al master in Pneumologia Interventistica 2014/2015

*Gabriele Viviani, Lorenzo Corbetta, Stefano Grifoni, Maurizio Zanobetti**

I. Introduzione

I.1 Cenni storici

Per molti anni i polmoni sono stati considerati poco esplorabili all'indagine ultrasonografica a causa del ricco contenuto in aria e dei numerosi artefatti che si generano durante l'esplorazione ultrasonografica¹. A questo fa eccezione la valutazione dei versamenti pleurici, che risulta riconosciuta in campo internazionale già da anni. Nell'ultimo decennio comunque è stata rivolta maggior attenzione nei confronti di alcuni reperti ecografici polmonari ed alla correlazione di questi con patologie polmonari specifiche.

L'impiego dell'ecografia per lo studio del polmone è piuttosto recente tanto che la XVI edizione del trattato di Medicina Interna di Harrison del 2005, recita: «Essendo l'energia degli ultrasuoni rapidamente dissipata nell'aria, l'ecografia non è utile per la valutazione del parenchima polmonare. Tuttavia l'ecografia è utile nella dimostrazione e nella localizzazione dei versamenti pleurici ed è spesso impiegata come guida per l'inserimento dell'ago nella sede più idonea al prelievo di campioni di liquido»².

Nonostante ciò nell'ultimo decennio sono state prodotte esperienze sull'impiego degli ultrasuoni nel campo della patologia polmonare e si è compreso ciò che può essere definito il 'paradosso del polmone' per cui l'organo, poco esplorabile ecograficamente se normale, mostra significative finestre acustiche quando patologico.

Nell'ambito della patologia polmonare, negli anni che intercorrono tra il 1985 e il 1995, vari autori portano avanti studi che dimostrano l'utilità della ultrasonografia nella diagnosi di pneumotorace e di consolidamento alveolare³⁻⁴; in un lavoro del 1994 furono de-

* Gabriele Viviani, SOD Medicina e Chirurgia d'Urgenza e Accettazione, AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi Firenze. Stefano Grifoni, SOD Medicina e Chirurgia d'Urgenza e Accettazione, AOU Careggi di Firenze. Maurizio Zanobetti, SOD Inquadramento Clinico Integrato e Percorsi Intraospedalieri delle Urgenze AOU Careggi di Firenze.

scritti da Targhetta i quadri ecografici polmonari della sarcoidosi, ottenuti utilizzando per la prima volta sonde lineari di 7,5 MHz⁵.

Negli anni successivi Daniel Lichtenstein inizia ad interessarsi della sindrome alveolo-interstiziale; nel 1997 pubblica uno studio comparativo tra radiografia del torace ed ecografia nella diagnosi di sindrome alveolare interstiziale. Confrontando le immagini ecografiche con le immagini radiografiche degli stessi pazienti, attribuisce all'ecografia toracica una sensibilità del 86,7% ed una specificità del 93% nel diagnosticare questa sindrome⁶.

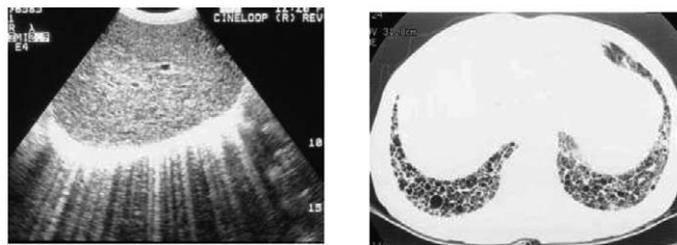
Un anno dopo lo stesso autore valuta l'utilizzo dell'ecografia nella diagnosi differenziale tra edema polmonare acuto e riacutizzazione di BPCO⁷: tale metodica dimostra qui una sensibilità del 100% ed una specificità del 92%.

Uno studio che postula un'associazione tra *ring-down artifacts* ed alterazioni parenchimali polmonari corrispondenti ad addensamenti flogistici o di altra natura o ad alterazioni interstiziali, viene pubblicato nel 1999. Questo studio analizzava i suddetti artefatti osservati posteriormente all'emidiaframma destro durante l'esecuzione di ecografie addominali, confrontandoli con i reperti TC e radiografici; da ciò emerge una importante correlazione tra alterazione parenchimale basale destra e tali reperti, talora non evidenziata dalla radiografia⁸.

La possibilità di valutare il polmone tramite l'ecografia viene ulteriormente approfondita qualche anno dopo grazie ad un lavoro del laboratorio Eco della Fisiologia Clinica di Pisa che studia le *comet tails* dal punto di vista cardiologico, ovvero come segnale ecografico di acqua extravascolare polmonare (Fig. 1)⁹.

Alla fine degli anni '90 acquisisce notevole importanza in questo campo un medico italiano, Gino Soldati, che da questo momento in poi diventa uno dei maggiori promotori dell'ecografia del torace. Tra i suoi lavori ricordiamo quelli inerenti la diagnosi di pneumotorace, di contusione polmonare, di ARDS e di presenza di acqua extravascolare polmonare¹⁰⁻¹³.

Figura 1 – Uomo di 57 anni affetto da polmonite interstiziale. In A si notano i numerosi artefatti ring down nella visualizzazione dell'emidiaframma destro, durante un'ecografia dell'addome. In B la TC dello stesso paziente.



1.2 Basi fisiche dell'ecografia toracica ed anatomia ecografia del polmone normale

Il torace è stato considerato uno dei settori corporei meno accessibili dall'esplorazione ecografica per il fatto che, nel polmone normale, costituito per la maggior parte da aria, gli ultrasuoni vengono quasi completamente riflessi, senza poter essere tradotti in un'immagine morfologicamente definita, fatta eccezione per i tessuti superficiali e la pleura.

Dal momento che la frazione di ultrasuoni riflessa dall'interfaccia aria-tessuti molli è pari al 99,9%, l'iniziale riflessione della quasi totalità del fascio impedisce che ci siano altri

ultrasuoni disponibili per la riflessione al di sotto della prima interfaccia: in un polmone normalmente areato, la metà dell'energia ultrasonora disponibile è già dimezzata dopo meno di 1 mm.

Risulta quindi ovvio che l'esame dei campi polmonari normali si riduce inevitabilmente allo studio morfologico della pleura ed alla sua dinamica.

I processi patologici polmonari però, diminuendo il contenuto aereo del parenchima, possono creare delle «finestre acustiche»¹⁴ capaci di rendere visibili alcune strutture; ogni addensamento polmonare crea una finestra acustica che consente la valutazione del tessuto polmonare in profondità¹⁵⁻¹⁶, permettendo di vedere bronchi, vasi venosi ed arteriosi. Anche raccolte fluide sierose, pleuriche e pericardiche consentono con facilità il passaggio del fascio; un liquido omogeneo a basso o nullo contenuto corpuscolare crea un'area transonica capace di accrescere la penetrazione ultrasonora ed apre pertanto ottime finestre acustiche.

Nell'esplorazione del polmone 'normale', tralasciando i piani fasciali parietali (Fig. 2), i primi importanti fenomeni di riflessione su superfici impedenti si incontrano sulle coste ossee, sullo sterno e sulle scapole.

In caso di assorbimento completo del fascio, ad esempio su strutture come le coste, si ha la formazione di coni d'ombra posteriori (shadowing) legati alla mancata trasmissione sonora dietro l'ostacolo. In ecografia toracica le ombre costali oscurano pertanto parte dell'immagine, che va accuratamente acquisita secondo piani differenti, ma rappresentano anche un repere, dal momento che la linea pleurica anch'essa fortemente riflettente si colloca immediatamente al di sotto delle coste (Fig. 3). Quest'ultima normalmente non si distingue nelle sue due componenti relative alla pleura parietale e viscerale, misurando lo spazio pleurico virtuale soltanto 0,3-0,4 mm. Le linee pleuriche scorrono l'una sull'altra con un movimento che in ecografia appare singolo (*Gliding o sliding sign*)¹⁷; tale movimento è minore a livello degli apici polmonari e risulta ridotto in caso di enfisema.

Qualora il fascio di ultrasuoni incontri strutture altamente ma non totalmente riflettenti come la pleura viscerale, che limita la parte 'tessutale' non areata del polmone esso può continuare a possedere sufficiente energia per rimbalzare avanti e indietro tra la superficie impedente e la sonda (fenomeno della riverberazione), generando artefatti costituiti da echi multipli trasversali proiettati in profondità e definiti *riverberi* che appaiono separati tra loro da una distanza fissa.

Questi artefatti prendono, nell'ambito della semeiotica ecografia del polmone, il nome di Linee A, e costituiscono il tipico aspetto ultrasonografico del polmone normale (Fig. 4).

A livello delle basi polmonari normalmente gli artefatti che si generano nel polmone areato impediscono la visualizzazione della cupola diaframmatica. Ciò che è possibile osservare in queste sedi è il significativo movimento dei lobi inferiori che nell'inspirazione scendono negli sfondati del cavo pleurico con un movimento simile ad un sipario che oscura il limite diaframmatico e gli organi ipocondriaci (*curtain sign*).

Se all'interno di una linea riflettente come la pleura si producono punti la cui impedenza è localmente incrementata rispetto ai punti circostanti, si può generare ancora una focalità riverberante. L'apparecchiatura può quindi interpretare questi echi ripetuti in maniera allungata, somigliante cioè ad una 'coda di cometa' (comet tail artifact), estendentesi dalla superficie generante fino al bordo inferiore dello schermo.

Immagini simili possono venire prodotte anche da bolle di aria aggregate, in virtù dei fenomeni di riflessione e risonanze che si instaurano tra queste¹⁸. Tali reperti appaiono come strisce continue iperecogene, costituite da bande parallele perpendicolari alla propagazione del fascio costanti tra loro come dimensioni e spaziatura per ogni singola proiezione (artefatto tipo *ring down*).

Figura 2 – Piani superficiali della parete toracica. [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]

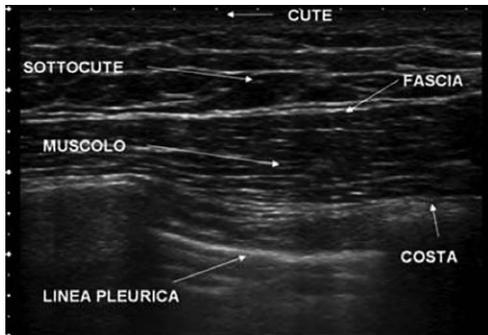


Figura 3 – Scansione longitudinale. Si evidenzia la costa che proietta come d'ombra acustica (shadowing) e la linea pleurica iperecogena che si colloca immediatamente al disotto delle coste.

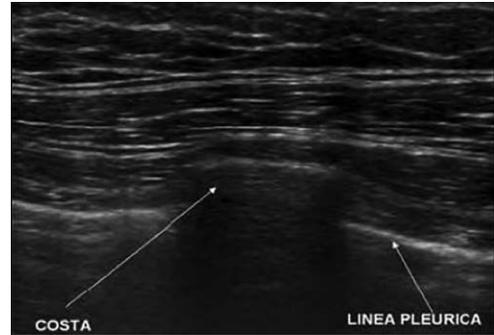


Figura 4 – A: Immagine ecografica sperimentale eseguita attraverso una raccolta aerea delimitata da membrane impedenti. Si evidenzia la produzione artefattuale di riverberi che moltiplicano i piani in profondità con distanze uguali. B: immagine ecografica di polmone normale in cui i piani impedenti superficiali e, la linea pleurica in particolare, si proiettano in profondità come linee A. [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]

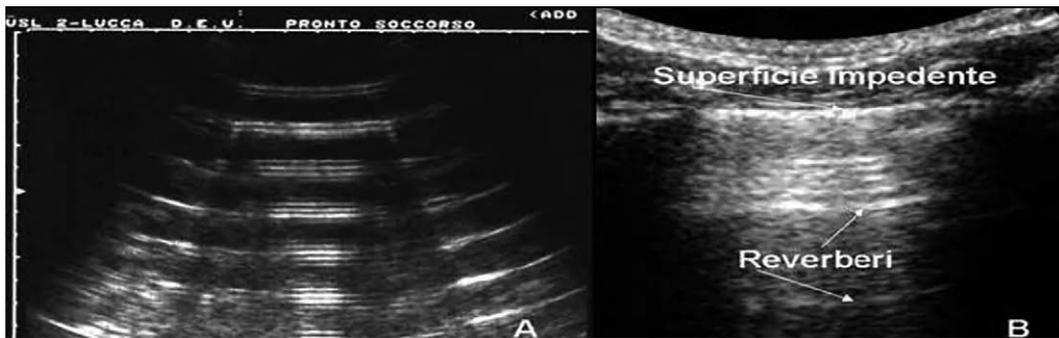


Figura 5 – Scansione longitudinale con sonda lineare. Si evidenziano le linee A. [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]

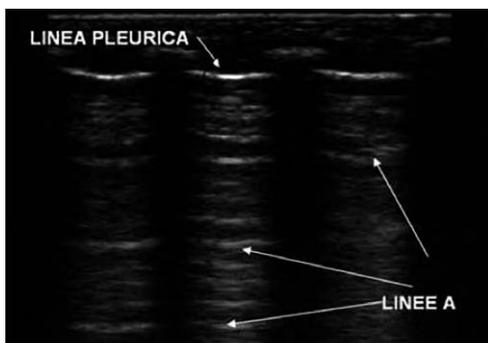
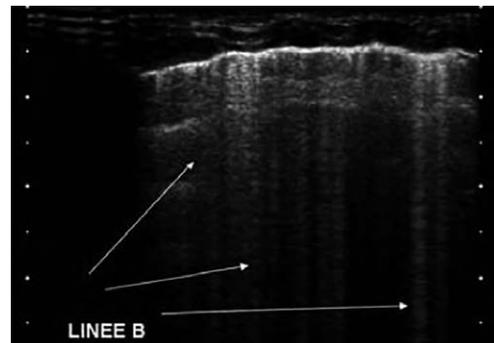


Figura 6 – Scansione trasversale con sonda lineare. Si evidenziano le linee B. [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]



Tali artefatti verticali sono rari (comunque minori di 8 per campo) nel polmone normale e sono chiamati Linee B (Figg. 5-6).

1.3 Tecnica di esecuzione dell'ecografia toracica

L'esame ecografico del torace viene condotto con un normale apparecchio, anche privo di modulo Color Doppler e non necessariamente avanzato dal punto di vista tecnologico.

La dotazione di trasduttori deve prevedere almeno una sonda convex con frequenze di 3,5-5 MHz (per analizzare le strutture più profonde) ed una lineare con frequenze di 5-7,5 MHz (per visualizzare le strutture più superficiali, la parete toracica e la pleura)¹⁹.

Il paziente può essere studiato in posizione supina o seduto. Ciò dipende naturalmente dalle sue condizioni cliniche, ma anche dalle superfici toraciche da esplorare e da ciò che l'ecografista vuole evidenziare. Infatti i versamenti vengono studiati più agevolmente in posizione seduta, mentre il pneumotorace ha una sua migliore rappresentazione col paziente supino (Figg. 7-8).

È necessario, per coprire la maggior parte della superficie polmonare, eseguire scansioni che generalmente vengono ottenute attraverso due fasi. La prima, di esplorazione generale, attuata mediante proiezioni longitudinali in successione su ciascun emitorace, lungo le linee anatomiche usuali (parasternale, medioclaveare, ascellari, paraspinale), procedendo in continuità dall'alto in basso, mentre il paziente respira normalmente²⁰⁻²¹. La seconda viene attuata ogni qual volta si dimostri una anomalia, che verrà quindi analizzata attraverso scansioni locali, secondo vari piani ed utilizzando le frequenze più opportune.

Durante l'esame, teoricamente il paziente dovrebbe assumere una posizione seduta ed essere capace di eseguire atti respiratori su richiesta. Talvolta queste condizioni non vengono soddisfatte e l'esame si riduce all'esecuzione di scansioni anteriori, laterali e postero-laterali col paziente leggermente sollevato su di un fianco e in posizione supina o semiseduta.

Nell'eseguire l'indagine le scansioni sul torace seguono verticalmente le linee anatomiche (parasternali, emiclaveari, ascellari, paravertebrali) e orizzontalmente gli spazi intercostali, generando quindi sezioni longitudinali, coronali variamente orientate o quasi orizzontali (Figg. 19).

L'applicazione del gel deve ovviare alle irregolarità superficiali della parete toracica dovute alle prominenze ossee. Durante l'indagine è necessario tenere presente che diverse aree della superficie pleuroparenchimale sono nascoste da strutture anatomiche o comunque sono di difficile studio. Queste sono le regioni posteriori coperte dalle scapole, le regioni periclaveari e quelle dell'apice, della parte superiore dell'ascella, infine la regione precordiale occupata dal cuore. Per ovviare almeno parzialmente a ciò è necessario inclinare opportunamente la sonda che esplora i limiti di queste regioni e spostarsi fino all'apice dell'ascella e sulla fossa sovraclaveare.

Nel paziente pienamente collaborante, oltre alle profonde inspirazioni, anche altre manovre agevolano l'indagine, come quella di porre l'arto superiore omolaterale sopra il capo allargando così gli spazi intercostali o quella di porre la mano omolaterale sopra la spalla controlaterale sollevando così il margine laterale della scapola in modo da scoprire parzialmente la zona 'cieca' retroscapolare. Infine le regioni ascellare e sovraclaveare vengono studiate rispettivamente sollevando l'arto sopra il capo e volgendo il capo esteso controlateralmente ed usando piccole sonde che si adattino bene alla anatomia delle regioni.

È comunque evidente che, pur con i dovuti accorgimenti, alcune parti della superficie pleuroparenchimale potranno rimanere celate agli ultrasuoni (circa il 20% dei campi polmonari toracici).

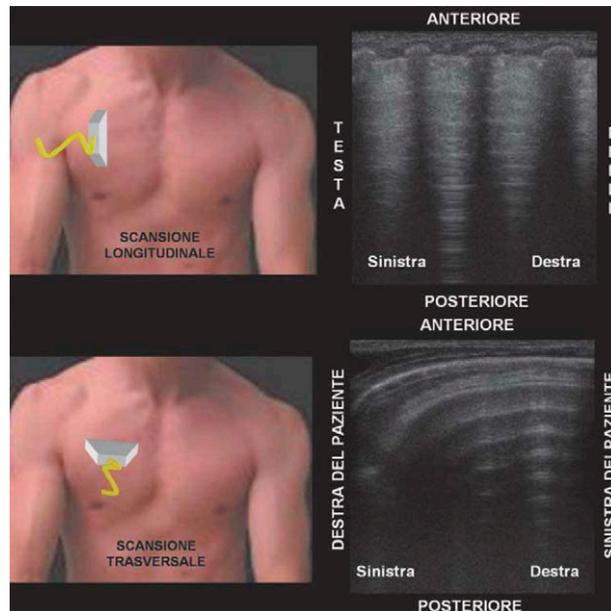
Figura 7 – Scansione del torace con paziente seduto. [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]



Figura 8 – Scansione del torace con paziente supino. [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]



Figura 9 – Scansione longitudinale (sopra) e trasversale (sotto). [Fonte: Soldati G. Copetti R. (2006) Ecografia Toracica. Torino: Ed. medico Scientifiche]



Nello stilare il referto si dovranno specificare i seguenti punti²²:

- anomalie della parete toracica;
- anomalie della pleura;
- anomalie parenchimali sub-pleuriche (numero, topografia, dimensione in millimetri, forma, contorni, eco struttura, vascolarizzazione, dinamica).

2. L'ecografia toracica nel percorso formativo dello specialista pneumologo e metodi di valutazione dell'apprendimento

2.1 Premesse

L'ecografia toracica viene comunemente considerata uno strumento indispensabile nella diagnosi e nel trattamento di numerose patologie pleuro polmonari, con particolare riferimento allo studio ed il trattamento delle soffiusioni pleuriche²³. Quando questa metodica viene utilizzata per guidare lo pneumologo nell'inserimento dell'ago guida in corso di toracentesi o l'inserimento di un tubo toracico, ne incrementa la percentuale di successo e ne migliora la sicurezza. Per tale motivo le Linee Guida internazionali (BTS, British Thoracic Society guideline 2010) raccomandano l'uso di tale metodica nel guidare tutte le procedure di drenaggio pleurico²⁴.

L'insegnamento dell'ecografia toracica non è ancora oggi nella nostra realtà inserita all'interno del percorso di formazione specialistica del medico pneumologo e l'apprendimento avviene dunque su base personale volontaria, mediante la frequentazione di corsi di ecografia toracica che diverse società scientifiche hanno sviluppato negli ultimi anni per far fronte alla crescente domanda. All'interno di questi corsi le modalità di insegnamento sono molto eterogenee con diverse percentuali di lezioni frontali e pratiche e strumenti di valutazione finale diversi tra un corso e l'altro. Nel resto del mondo la situazione non è molto diversa. Sutherland nell'articolo pubblicato su *Clinical Medicine* nel 2013 ci da una panoramica della formazione di ecografia toracica negli specializzandi del Regno Unito. I tre quarti di questi avevano avuto accesso durante il loro percorso di studi all'ambulatorio ecografico ma soltanto il 15,3% aveva avuto un percorso formativo strutturato e meno di un terzo (28,8%) aveva raggiunto un sufficiente livello di competenza²⁵. Duloherly *et al.* nello studio pubblicato su *Journal Ultrasound Medicine* nel 2014 espone i progressi degli specializzandi in medicina interna presso la Mayo Clinic (USA) dopo il corso teorico pratico presso un centro di simulazione, dimostrando un significativo miglioramento nelle competenze di questa metodica al termine del corso, sottolineando la necessità anche in questo paese di una formazione continua all'interno del corso di specializzazione²⁶. Sempre negli Stati Uniti, Hulett *et al.* nell'articolo pubblicato su *Annals American Thoracic Society* nel 2014, mostra un significativo miglioramento teorico pratico degli specializzandi in medicina d'emergenza dopo un corso intensivo di sei settimane²⁷.

Si sta osservando ormai una modificazione del processo di insegnamento di procedure mediche da un modello 'empirico', dove il grado di esperienza viene definito in base al numero di procedure eseguite, ad un modello 'basato sulle competenze'. Tale cambiamento ha portato alla necessità di sviluppare strumenti specificatamente disegnati per valutare l'abilità procedurale con possibilità di essere riproducibili nel tempo per valutare la curva di apprendimento di ciascun discente.

Nel 2013 è stato così validato l'UGSTAT (Ultrasound-Guided Thoracentesis Skills and Tasks Assessment Test) ideato in accordo con le Linee Guida della British Thoracic So-

ciety, come strumento per l'adeguatezza dell'insegnamento dell'ecografia toracica prima della pratica clinica. Tale strumento consiste in un questionario basato su 11 domande con un punteggio su scala di 100 che può essere somministrato a discenti con diversa esperienza in ecografia toracica, da principianti a livelli intermedi sino a ecografisti toracici di livello avanzato. Il test sembra riflettere accuratamente il livello di conoscenza teorico pratica del candidato e permette di monitorarne i cambiamenti nel tempo. Questo semplice strumento dunque, in un'epoca in cui l'ecografia diventa parte integrante della pratica clinica dello pneumologo, può essere utilizzato per determinare l'adeguatezza del percorso formativo di ecografia toracica prima della pratica clinica o per documentare la competenza acquisita nel tempo²⁸.

2.2 Obiettivi e metodi

Nel piano formativo del Master di II livello in Pneumologia Interventistica dell'Università degli Studi di Firenze è previsto un modulo di ecografia toracica con lezioni frontali tenute da tutor di provata esperienza e prove pratiche su simulatori ad alta fedeltà e volontari sani. Le lezioni teoriche avevano lo scopo di fornire le informazioni di base sugli ultrasuoni, le tecniche procedurali per un esame ecografico toracico completo ed un excursus delle principali patologie pleuriche e polmonari identificabili tramite tale procedura. Nelle prove pratiche il partecipante aveva la possibilità di prendere confidenza con lo strumento ecografico, i diversi tipi di sonde e poter eseguire prove pratiche su simulatori ad alta fedeltà e su volontari sani. Erano previste inoltre delle attività cliniche in reparto su prenotazione dove era possibile attuare un esame ecografico su paziente degente presso il reparto di Osservazione Breve Intensiva dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi.

Obiettivo del nostro studio è la valutazione dell'apprendimento dell'ecografia toracica nei partecipanti al Master in Pneumologia Interventistica mediante la somministrazione dell'UGSTAT revisionato e tradotto in italiano al momento dell'esame finale. Viene dunque richiesto a tutti i partecipanti del Master di rispondere alle 10 domande della scheda di valutazione e a domande di carattere generale per valutare il grado di conoscenza di ecografia toracica precedente al master ed il grado soggettivo di incremento delle competenze fornite dal modulo di ecografia toracica.

L'UGSTAT come disegnato e validato nello studio di Salamonsen et al. pubblicato su Chest nel 2013 prevede la somministrazione delle domande e l'esecuzione pratica su manichino durante la stessa seduta. Per facilitare la raccolta dei dati abbiamo modificato il test rendendolo somministrabile in modalità elettronica simultaneamente a tutti i candidati del master durante la seduta plenaria dell'esame finale. Le domande somministrate sono state fedelmente tradotte dall'inglese dall'elaborato originale così come le immagini riguardanti i principali quadri patologici che il candidato doveva saper riconoscere.

Il test originario prevede una valutazione in scala di 100. Poiché l'ultima domanda del test è una valutazione della fluidità della prova pratica con votazione variabile da zero (esecuzione non soddisfacente), a 18 (esecuzione eccellente) si è dovuta eliminarla e ridurre il punteggio massimo del test a 82 punti.

2.3 Analisi statistica

Per l'analisi statistica è stato utilizzato il programma statistico SPSS statistical package (version 19, SPSS Inc. Chicago, Illinois). La presentazione statistica dei dati rilevati al mo-

mento dell'arruolamento nello studio è stata attuata come percentuale \pm intervallo di confidenza del 95% (CI 95%) per le variabili qualitative, come media \pm deviazione standard (DS) per le variabili continue. Il confronto fra i gruppi è stato eseguito, per i parametri continui, con statistica ANOVA e correzione post-hoc secondo Bonferroni dove indicato. Per i parametri dicotomici è stato utilizzato il test esatto di Fisher.

2.4 Risultati

I partecipanti al Master in Pneumologia Interventistica dell'Università degli Studi di Firenze 2014/2015 sono stati sedici, di questi 9 (pari al 56,3%) erano uomini. L'età media era di 40 anni (minimo 27, massimo 59); il 75% (12 masteristi) avevano un titolo specialistico mentre i restanti 4 (25%) non possedevano titoli post laurea. Tra gli specialisti iscritti otto avevano la specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio (67%), 2 in Medicina Interna (17%), uno in Chirurgia Toracica (8%) e uno in Medicina d'Emergenza-Urgenza (8%). Un candidato aveva più di una specializzazione in curriculum.

È stato chiesto a tutti i candidati di indicare l'importanza che l'ecografia toracica riveste per lo Pneumologo Interventista scegliendo un valore tra 1 e 10. Il valore medio era di $8,44 \pm 1,36$ (minimo 5, massimo 10) (Tab. 1).

Tabella 1 – Caratteristiche della popolazione di studio.

Caratteristiche della popolazione	
Partecipanti al Master	16
Maschio (sesso)	9 (56,3%)
Età media (anni)	40 (min. 27; max 59)
Specializzazione	12 (75%)
Tipo di specializzazione	8 (66%) Malattie dell'apparato respiratorio 2 (16%) Medicina interna 1 (8%) Chirurgia toracica 1 (8%) Medicina d'emergenza-urgenza
Importanza ecografia toracica per Pneumologo Interventista	8.44 ± 1.36 (min 5; max 10)

Tale valore elevato veniva confermato nei due sottogruppi (specialisti e non specialisti) senza rilevare differenze statisticamente significative tra i due gruppi ($8,67 \pm 0,99$ vs $7,75 \pm 2,21$, $p = \text{NS}$).

La conoscenza dell'ecografia toracica prima del Master indicata da ciascun candidato durante il test con valore tra 1 e 10 è risultato in media nell'intero gruppo di $3 \pm 2,36$ (minimo 1, massimo 7); non si riscontravano differenze statisticamente significative nei due sottogruppi in base al possesso o meno di titolo specialistico ($3,42 \pm 2,50$ vs $1,75 \pm 1,5$, rispettivamente, $p = \text{NS}$).

La stessa domanda è stata posta al termine del Master dopo le lezioni frontali e pratiche previste durante il modulo di ecografia toracica. Il valore medio in questo caso è risultato $6,13 \pm 1,78$ (minimo 3, massimo 8), incremento statisticamente significativo rispetto al valore iniziale ($3 \pm 2,36$ vs $6,13 \pm 1,78$, $p = 0,0002$) (Fig. 10). Il punteggio medio dell'intero gruppo è risultato essere $80,7 \pm 15,8$, valore più elevato rispetto al valore medio riscontrato nello studio di validazione della scala UGSTAT (Tabb. 2-3).

Tabella 2 – Risposte alle domande dell'UGSTAT modificato da parte dei partecipanti (1-8).

Candidato	Strumento	Sonde	Preparazione	Finestre ecografiche	IMG 1 (curtain sign)	IMG 2 (linee A)	IMG 3 (linee B)	Sliding pulse	Toracentesi	IMG 4 (versamento)	IMG 5 (sd interstiziale)	IMG 6 (PNX)	IMG 7 (empiema)	IMG 8 (addensamento)	IMG 9 (morrisson)	IMG 10 (infarto)	IMG 11 (tumore)	IMG 12 (sterno)	IMG 13 (normale)
1	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓
2	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✓	✓
3	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
4	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✗	✗	✗	✗	✗	✗
5	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
6	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
7	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
8	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓

Tabella 3 – Risposte alle domande dell'UGSTAT modificato da parte dei partecipanti (9-16).

Candidato	Strumento	Sonde	Preparazione	Finestre ecografiche	IMG 1 (curtain sign)	IMG 2 (linee A)	IMG 3 (linee B)	Sliding pulse	Toracentesi	IMG 4 (versamento)	IMG 5 (sd interstiziale)	IMG 6 (PNX)	IMG 7 (empiema)	IMG 8 (addensamento)	IMG 9 (morrisson)	IMG 10 (infarto)	IMG 11 (tumore)	IMG 12 (sterno)	IMG 13 (normale)
9	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
10	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗
11	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✗	✓	✗	✗	✗
12	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✗	✓	✓	✗	✗	✗
13	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗
14	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✗
15	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✓	✓	✓	✓	✗	✗	✓	✓	✓	✓	✗	✓	✗
16	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

In base alla conoscenza della metodica ecografica toracica riferita al momento del test da ciascun candidato, i partecipanti venivano suddivisi in 'principianti' (mai utilizzato l'ecografia toracica prima del Master), 'intermedi' (se avevano già utilizzato questa metodica e con riferita conoscenza intermedia) o 'esperti' ovvero che utilizzano l'ecografia toracica abitualmente nella propria attività clinica con esami già eseguiti su paziente.

I partecipanti 'principianti' erano 10 ed il risultato del test è stato in media di $73,8 \pm 16,1$; gli 'intermedi' erano 2 ed hanno totalizzato una media di $87,7 \pm 1,76$ mentre gli 'esperti', i restanti 4, hanno ottenuto $94,8 \pm 4,50$ (Tab. 4).

All'analisi ANOVA tra i gruppi la differenza tra le medie è risultata ai limiti della significatività ($p = 0,05$), il test sembra quindi in grado di suddividere i partecipanti in categorie così da poterne monitorare i miglioramenti. Tale risultato conferma quanto già indicato nello studio di validazione di Salamonsen (Fig. 11).

Tabella 4 – Punteggio UGSTAT partecipanti al Master. Punteggio globale e suddiviso in categorie.

Punteggi UGSTAT partecipanti al Master	
Candidato	Percentuale (%) \pm DS
Intero gruppo n = 16	80,7 \pm 15,8
Principianti n = 10	73,8 \pm 16,1
Intermedi n = 2	87,7 \pm 1,76
Esperti n = 4	94,8 \pm 4,50

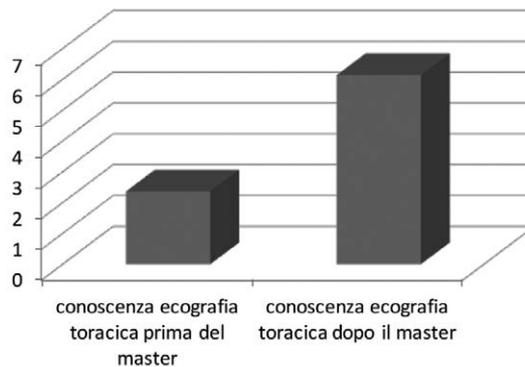
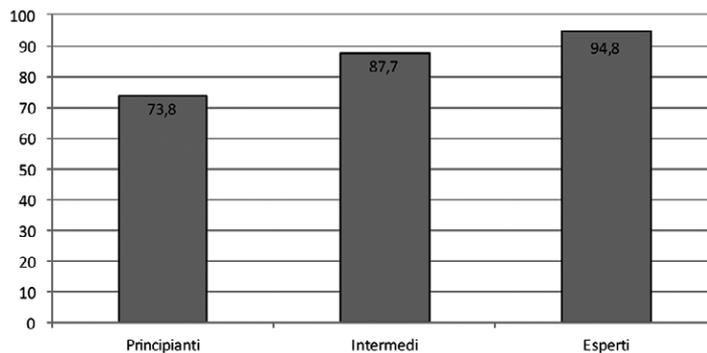
Figura 10 – Conoscenza teorico-pratica dell'ecografia toracica dei partecipanti al Master. Valori prima e dopo il modulo di ecografia toracica ($3 \pm 2,36$ vs $6,13 \pm 1,78$, $p = 0,0002$).

Figura 11 – Grafico dei punteggi dei partecipanti suddivisi in base alle conoscenze ecografiche in 'Principianti', 'Intermedi' ed 'Esperti'.



2.5 Limiti dello studio

Rispetto allo studio di validazione dell'UGSTAT il numero di partecipanti era minore riducendo il potere statistico e la possibilità di eseguire ulteriori stratificazioni dei sottogruppi in esame.

L'impossibilità almeno per quest'anno di poter somministrare il test durante una prova pratica come previsto nel test originario, ha reso impossibile utilizzare la scala di 100

punti poiché l'ultima domanda prevedeva una valutazione da parte dell'esaminatore sulla fluidità dell'esame ecografico.

Il formato a risposta multipla con una sola risposta esatta non ha permesso a chi ha registrato i dati, di dare valori intermedi di votazione ad alcuni dei quesiti come invece previsto nel test pratico originario. In parte questa limitazione spiega i valori medi più elevati ottenuti dai partecipanti al Master rispetto a quanto riportato nello studio di Salmonsén *et al.* apparso su *Chest* (in particolare per quanto riguarda i principianti dei due gruppi: 49,3 vs. 73,8).

Il test è stato somministrato soltanto al termine del Master quindi non è stato possibile per ogni candidato avere un trend di competenza nell'esecuzione dell'ecografia toracica. Dal prossimo anno la somministrazione del test sia all'inizio che al termine del corso, permetterebbe di monitorare l'apprendimento di ciascun candidato.

3. Conclusioni

L'ecografia toracica viene oggi considerata tecnica sicura e utile nella gestione del paziente con patologia pleuropolmonare in diversi setting ospedalieri ed extraospedalieri. Le ultime Linee Guida internazionali consigliano il suo utilizzo nell'esecuzione di tutte le procedure di drenaggio pleurico.

Nella realtà italiana così come in quella europea e, seppur in misura minore anche in quella americana, l'insegnamento dell'ecografia toracica all'interno del percorso di specializzazione in Pneumologia e nelle altre branche specialistiche, risulta frammentario e non standardizzato.

Il livello di conoscenza iniziale di tale metodica nei partecipanti al Master di Pneumologia Interventistica dell'Università di Firenze risultava modesto, indipendentemente dal possesso di un titolo di specializzazione al momento dell'inizio del Master.

Si conferma l'importanza soggettiva per i partecipanti al Master per l'ecografia toracica come metodica utile nella valutazione e nel trattamento del paziente con patologia pleuropolmonare.

Il modulo di ecografia toracica previsto nel piano di studi del Master in Pneumologia Interventistica, ha permesso a molti di avere un primo contatto con tale metodica, incrementando sia per i principianti ma anche per gli esperti, il grado soggettivo di conoscenza teorico pratico.

L'UGSTAT si conferma utile strumento per la valutazione dell'apprendimento dell'ecografia toracica e nel suddividere gli esaminati in categorie diverse di competenza.

La somministrazione dell'UGSTAT sia prima che dopo il master, nella forma teorico pratica originale, permetterebbe di valutare il grado acquisito di competenza di ciascun candidato nella tecnica ecografica toracica.

Bibliografia

- 1 Mathis G. (1997) Thorax sonography. I. Chest and pleura. *Ultrasound Med Biol.* XXIII, 1131-1139.
- 2 Kasper D.L. (2005) *Harrison's Principles of Internal Medicine* (XVI ed.). New York: The McGraw-Hill Companies.
- 3 Kremkau F.W., Taylor K.J. (1986) Artifacts in ultrasound imaging. *J Ultrasound Med.* Apr; V, 227-237.
- 4 Ma O.J., Mateer J.R., Ogata M. *et al.* (1995) Prospective analysis of a rapid trauma ultrasound examination performed by emergency physicians. *J Trauma.* June; XXXVIII, 6.
- 5 Targhetta R., Bourgeois J.M., Chavagneux R., Coste E., Amy D., Balmes P., Porcelot L. (1993) Ultrasonic signs of pneumothorax: preliminary work. *J Clin Ultrasound.* May; XXI.

- 6 Lichtenstein D. *et al.* (1997) The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* CLVI, 1640-1646.
- 7 Lichtenstein D., Meziere G. (1998) A lung ultrasound sign allowing bedside distinction between pulmonary edema and COPD: the comet-tail artifact. *Intensive Care Med.* XXIV, 1331-1334.
- 8 Lim J.H., Lee K.S., Kim T.S. *et al.* (1999) Ring-down artifacts posterior to the right hemidiaphragm on abdominal sonography: sign of pulmonary parenchymal abnormalities. *J Ultrasound Med.* Jun; XVIII (6): 403-410.
- 9 Jambrik Z., Monti S., Coppola V., Agricola E., Mottola G., Miniati M., Picano E. (2004) Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol.* XCIII, 1265-1270.
- 10 Soldati G., Iacconi P. (2001) The validity of the use of ultrasonography in the diagnosis of the spontaneous and traumatic pneumothorax. *J Trauma.* Aug; LI (2), 423.
- 11 Soldati G., Testa A., Silva F.R., Carbone L., Portale G., Silveri N.G. (2006) Chest ultrasonography in lung contusion. *Chest.* Aug; XXXII (8), 1157-1163.
- 12 Soldati G., Iacconi P. (2002) Sonographic appearance of ARDS. *Intensive Care Med.* Nov; XXVIII (11), 1675.
- 13 Soldati G., Bergamini C. (2005) Chest sonography for extravascular lung water. *Am J Cardiol.* Jul; XCVI (2), 322-323.
- 14 Mathis G. (1996) *Lungen und Pleurasonographie* (II ed.). Berlin: Springer.
- 15 Yang P.C., Luh K.T., Chang D.B. *et al.* (1992) Ultrasonographic evaluation of pulmonary consolidation. *Am Rev Respir Dis.* CXLVI, 757-762.
- 16 Reuss J. (1996) Sonographic imaging of the pleura: Nearly 30 years experience. *Eur J Ultrasound.* III, 125-139.
- 17 Mathis G. (1997) Thorax sonography: part I. Chest wall and pleura. *Ultrasound Med. Biol.* XXIII, 1131-1139.
- 18 Avruch L., Cooperberg P.L. (1985) The ring-down artifact. *J Ultrasound Med.* IV, 21.
- 19 Faculty of clinical radiology (2005) Ultrasound training recommendations for medical and surgical specialities. *Ultrasound.* XIII (4), 215.
- 20 Krejci C.S., Trent E.J., Dubinsky T. (2001) Thoracic sonography. *Respir Care.* XLVI, 923-929.
- 21 Koh D.M., Burke S., Davies N., Padley S.P.G. (2002) Transthoracic US of the chest: Clinical uses and applications. *Radiographics.* XXII, e1.
- 22 *Giornale italiano di ecografia* (2005) Documento SIUMB per le linee guida in ecografia. *IR al.* VIII (4).
- 23 Bechk S., Bolcskei P.L., Lessnau K.D. (2002) Realtime chest ultrasonography: a comprehensive review for the pulmonologist. *Chest.* Nov; CXXII (5), 1759-1773.
- 24 Havelock T., Teoh R., Laws D., Gleeson F. (2010) BTS Pleural Disease Guideline Group. Pleural procedures and thoracic ultrasound: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *Thorax.* Aug; LXV (Suppl. 2), ii6176.
- 25 Sutherland T.J., Dwarakanath A., White H., Kastelik J.A. (2013) UK national survey of thoracic ultrasound in respiratory registrars. *Clin Med.* Aug; XIII (4), 370-373.
- 26 Dulohery M.M., Stoven S., Kurklinsky A.K., Halvorsen A., McDonald F.S., Bhagra A. (2014) Ultrasound for internal medicine physicians: the future of the physical examination. *J Ultrasound Med.* Jun; XXXIII (6), 1005-1011.
- 27 Hulett C.S., Pathak V., Katz J.N., Montgomery S.P., Chang L.H. (2014) Development and preliminary assessment of a critical care ultrasound course in an adult pulmonary and critical care fellowship program. *ANN Am Thorac Soc.* Jun; XI (5), 784-788.
- 28 Salamonsen M., McGrath D., Steiler G., Ware R., Colt H., Fielding D. (2013) A new instrument to assess physician skill at thoracic ultrasound, including pleural effusion markup. *Chest.* Sep; CXLIV (3), 930-934.

Ultrasound-Guided Thoracentesis Skills and Tasks Assessment Tool

Bronchoscopy Education Project

USGSTAT*



*Designed and developed by Dr. Matthew Salamonsen and team, Brisbane, Australia
See: Salamonsen M, McGrath D, Steiler G, et al. Chest 2013

Ultrasound-Guided Thoracentesis Skills and Tasks Assessment Tool (UGSTAT)

Name: _____ Position _____

Assessor Name: _____ Date _____

Prior thoracic US experience: Educational Course Yes No # US performed to date: ____**Instructions****Ensure all equipment is available including US machine, probes and US gel.**Please read instructions in red below. **You may repeat instructions and assist with location of the US controls when asked, but Do NOT give any extra prompting or ask additional questions.** If a participant **requires prompting, score zero** for that assessment point.

Educational Item	Score
1. "Please tell me what the following controls on the US machine do: - name each control (1 point each, target 10 points) <input type="checkbox"/> On/Off <input type="checkbox"/> Depth <input type="checkbox"/> Focus <input type="checkbox"/> Time-gain-Compensation (TGC) <input type="checkbox"/> Freeze <input type="checkbox"/> Overall gain <input type="checkbox"/> Harmonics <input type="checkbox"/> Dynamic range <input type="checkbox"/> Frequency control <input type="checkbox"/> Image capture	Score ____/10
2. "Tell me the name of each of these probes" point to linear and convex probe. (3 points each, target 6 points) <input type="checkbox"/> Linear <input type="checkbox"/> Curved	Score ____/6
3. "What would you do to prepare the US machine for the exam? What probe would you use? How would you position the patient?" (3 points each, target 12 points) <input type="checkbox"/> Patient data <input type="checkbox"/> Presettings <input type="checkbox"/> Probe <input type="checkbox"/> Patient position	Score ____/12
4. "Now start the US exam. You may ask for the location of specific US controls. Describe what you are doing." Uses correct probe grip, orientation and handling. (3 points each, target 6 points) <input type="checkbox"/> Grip <input type="checkbox"/> Orientation and handling	Score ____/6
5. Able to optimize sonographic image. You can assist if required but score zero if assistance is given. (3 points each, target 9 points) <input type="checkbox"/> Depth <input type="checkbox"/> Focus <input type="checkbox"/> Time-Gain-Compensation	Score ____/9
6. "Please show me the liver/spleen (dependent on side), lung, and superior margin of rib" (4 points each, target 12 points). <input type="checkbox"/> Liver or Spleen inferior to effusion <input type="checkbox"/> Lung superior to effusion <input type="checkbox"/> Rib margin	Score ____/12
7. "Show me the area on the chest wall corresponding to the maximal depth of effusion" (target 4 points) <input type="checkbox"/> Identifies site on chest wall corresponding to maximal depth of effusion	Score ____/4
8. "Now measure the distance from skin to effusion and skin to a suitable needle depth" (target 3 points) <input type="checkbox"/> Accurately measures distance to effusion and suitable needle depth	Score ____/3
9. "Would you describe loculations as absent, minor or extensive? Please place your finger on the skin where you would mark to insert the needle" Check the mark to confirm it is at superior border of rib. (4/3/3 points each, target 10 points) <input type="checkbox"/> Correctly indicates absent loculations <input type="checkbox"/> ID correct site on skin for needle insertion <input type="checkbox"/> Site is at top of rib	Score ____/10
10. Ask candidate to complete UGSTATQuiz questions sheets (1 point each, target 10 points) <input type="checkbox"/> Image 1 <input type="checkbox"/> Image 2 <input type="checkbox"/> Image 3 <input type="checkbox"/> Image 4 <input type="checkbox"/> Image 5 <input type="checkbox"/> Image 6 <input type="checkbox"/> Image 7 <input type="checkbox"/> Image 8 <input type="checkbox"/> Image 9 <input type="checkbox"/> Image 10	Score ____/10
11. Overall performance/fluidity of movement (Score 0 for unsatisfactory, 9 for satisfactory, 18 for excellent - target 18 points) <input type="checkbox"/> Unsatisfactory <input type="checkbox"/> Satisfactory <input type="checkbox"/> Excellent	Score ____/18

FINAL GRADE PASS NEEDS IMPROVEMENT SCORE ____/100

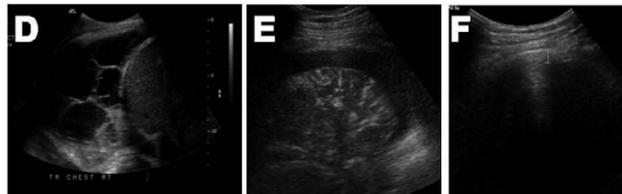
Bronchoscopy International 2012 ©

UGSTAT Quiz Questions

Name _____



Only FIVE of these photos have corresponding image descriptions

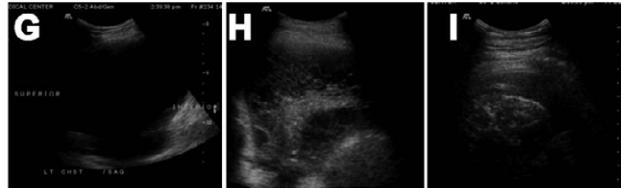


UGSTAT Question 10: Match the sonographic photo (A-F) to the corresponding 5 descriptions (Only one response per description)

 No Response	_____ 1. Complex effusion with hyperechoic shadows	_____ 2. Multiloculated (complex septated) effusion
_____ 3. Ribs with posterior acoustic shadowing	_____ 4. Anechoic left-sided effusion	_____ 5. Lung consolidation (hepatization)

UGSTAT Quiz Questions

Name _____



Only FIVE of these photos have corresponding image descriptions



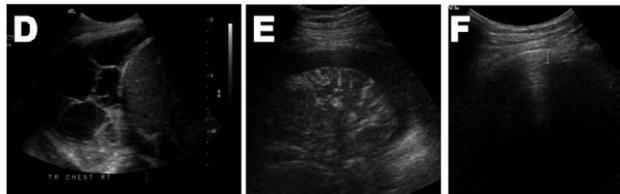
UGSTAT Question 10: Match the sonographic photo (A-F) to the corresponding 5 descriptions (Only one response per description)

No Response	_____ 6. Floating lung sign	_____ 7. Complex non septated effusion
_____ 8. Diaphragmatic nodules	_____ 9. Effusion in severely obese person	_____ 10. Large anechoic effusion

UGSTAT Quiz Answers



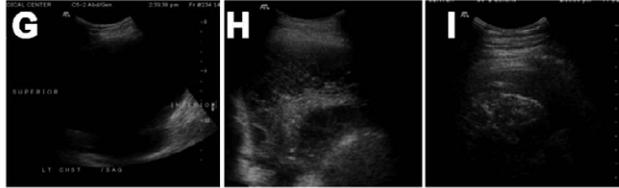
Only FIVE of these photos have corresponding image descriptions



UGSTAT Question 10: Match the sonographic photo (A-F) to the corresponding 5 descriptions (Only one response per description)

_____ No Response	<u> B </u> 1. Complex effusion with hyperechogenic shadows	<u> D </u> 2. Multiloculated (complex septated) effusion
<u> F </u> 3. Ribs with posterior acoustic shadowing	<u> A </u> 4. Anechoic left-sided effusion	<u> E </u> 5. Lung consolidation (hepatization)

UGSTAT Quiz Answers



Only FIVE of these photos have corresponding image descriptions



UGSTAT Question 10: Match the sonographic photo (A-F) to the corresponding 5 descriptions (Only one response per description)

No Response	<u>J</u> 6. Floating lung sign	<u>H</u> 7. Complex non septated effusion
<u>K</u> 8. Diaphragmatic nodules	<u>I</u> 9. Effusion in severely obese person	<u>G</u> 10. Large anechoic effusion



Bronchoscopy International is a transnational organization whose members are devoted to bronchoscopy education. Our vision is that patients need not suffer the burden of medical procedure-related training. Our mission is to help physicians become skilled practitioners, and to make bronchoscopy more readily available to patients so that we might defeat the effects of lung disease around the world.

Bronchoscopy International partners with national, regional, and international medical societies to train physicians and their health care teams, donate equipment, and implement learning programs that support the democratization of knowledge. The organization has developed a six part curriculum to enhance cognitive, affective and experiential knowledge and technical skill. With implementation of the Bronchoscopy Education Project, we also offer a uniform curriculum to training centers and educators around the world. The project is officially endorsed by numerous professional medical associations. Learning resources include books and training manuals, instructional videos, patient-centered problem-based exercises, simulation scenarios, and interactive on-site and on-line seminars. Faculty Development Programs are conducted to nurture a cadre of expert educators. To learn more about Bronchoscopy International and our global activities, please go to www.Bronchoscopy.org.

STRUMENTI
PER LA DIDATTICA E LA RICERCA

1. Brunetto Chiarelli, Renzo Bigazzi, Luca Sineo (a cura di), *Alia: Antropologia di una comunità dell'entroterra siciliano*
2. Vincenzo Cavaliere, Dario Rosini, *Da amministratore a manager. Il dirigente pubblico nella gestione del personale: esperienze a confronto*
3. Carlo Biagini, *Information technology ed automazione del progetto*
4. Cosimo Chiarelli, Walter Pasini (a cura di), *Paolo Mantegazza. Medico, antropologo, viaggiatore*
5. Luca Solari, *Topics in Fluvial and Lagoon Morphodynamics*
6. Salvatore Cesario, Chiara Fredianelli, Alessandro Remorini, *Un pacchetto evidence based di tecniche cognitivo-comportamentali sui generis*
7. Marco Masseti, *Uomini e (non solo) topi. Gli animali domestici e la fauna antropocora*
8. Simone Margherini (a cura di), *BIL Bibliografia Informatizzata Leopardiana 1815-1999: manuale d'uso ver. 1.0*
9. Paolo Puma, *Disegno dell'architettura. Appunti per la didattica*
10. Antonio Calvani (a cura di), *Innovazione tecnologica e cambiamento dell'università. Verso l'università virtuale*
11. Leonardo Casini, Enrico Marone, Silvio Menghini, *La riforma della Politica Agricola Comunitaria e la filiera olivicolo-olearia italiana*
12. Salvatore Cesario, *L'ultima a dover morire è la speranza. Tentativi di narrativa autobiografica e di "autobiografia assistita"*
13. Alessandro Bertinotti, *L'uomo, il suono e la musica*
14. Maria Antonietta Rovida, *Palazzi senesi tra '600 e '700. Modelli abitativi e architettura tra tradizione e innovazione*
15. Simone Guercini, Roberto Piovan, *Schemi di negoziato e tecniche di comunicazione per il tessile e abbigliamento*
16. Antonio Calvani, *Technological innovation and change in the university. Moving towards the Virtual University*
17. Paolo Emilio Pecorella, *Tell Barri/Kahat: la campagna del 2000. Relazione preliminare*
18. Marta Chevanne, *Appunti di Patologia Generale. Corso di laurea in Tecniche di Radiologia Medica per Immagini e Radioterapia*
19. Paolo Ventura, *Città e stazione ferroviaria*
20. Nicola Spinosi, *Critica sociale e individuazione*
21. Roberto Ventura (a cura di), *Dalla misurazione dei servizi alla customer satisfaction*
22. Dimitra Babalis (a cura di), *Ecological Design for an Effective Urban Regeneration*
23. Massimo Papini, Debora Tringali (a cura di), *Il pupazzo di garza. L'esperienza della malattia potenzialmente mortale nei bambini e negli adolescenti*
24. Manlio Marchetta, *La progettazione della città portuale. Sperimentazioni didattiche per una nuova Livorno*
25. Fabrizio F.V. Arrigoni, *Note su progetto e metropoli*
26. Leonardo Casini, Enrico Marone, Silvio Menghini, *OCM seminativi: tendenze evolutive e assetto territoriale*
27. Pecorella Paolo Emilio, Raffaella Pierobon Benoit, *Tell Barri/Kahat: la campagna del 2001. Relazione preliminare*
28. Nicola Spinosi, *Wir Kinder. La questione del potere nelle relazioni adulti/bambini*
29. Stefano Cordero di Montezemolo, *I profili finanziari delle società vinicole*
30. Luca Bagnoli, Maurizio Catalano, *Il bilancio sociale degli enti non profit: esperienze toscane*
31. Elena Rotelli, *Il capitolo della cattedrale di Firenze dalle origini al XV secolo*
32. Leonardo Trisciuzzi, Barbara Sandrucci, Tamara Zappaterra, *Il recupero del sé attraverso l'autobiografia*
33. Nicola Spinosi, *Invito alla psicologia sociale*
34. Raffaele Moschillo, *Laboratorio di disegno. Esercitazioni guidate al disegno di arredo*
35. Niccolò Bellanca, *Le emergenze umanitarie complesse. Un'introduzione*
36. Giovanni Allegretti, *Porto Alegre una biografia territoriale. Ricercando la qualità urbana a partire dal patrimonio sociale*
37. Riccardo Passeri, Leonardo Quagliotti, Christian Simoni, *Procedure concorsuali e governo dell'impresa artigiana in Toscana*
38. Nicola Spinosi, *Un soffitto viola. Psicoterapia, formazione, autobiografia*
39. Tommaso Urso, *Una biblioteca in divenire. La biblioteca della Facoltà di Lettere dalla penna all'elaboratore. Seconda edizione rivista e accresciuta*
40. Paolo Emilio Pecorella, Raffaella Pierobon Benoit, *Tell Barri/Kahat: la campagna del 2002. Relazione preliminare*
41. Antonio Pellicanò, *Da Galileo Galilei a Cosimo Noferi: verso una nuova scienza. Un inedito trattato galileiano di architettura nella Firenze del 1650*
42. Aldo Burrelli (a cura di), *Il marketing della moda. Temi emergenti nel tessile-abbigliamento*
43. Curzio Cipriani, *Appunti di museologia naturalistica*
44. Fabrizio F.V. Arrigoni, *Incipit. Esercizi di composizione architettonica*
45. Roberta Gentile, Stefano Mancuso, Silvia Martelli, Simona Rizzitelli, *Il Giardino di Villa Corsini a Mezzomonte. Descrizione dello stato di fatto e proposta di restauro conservativo*
46. Arnaldo Nesti, Alba Scarpellini (a cura di), *Mondo democristiano, mondo cattolico nel secondo Novecento italiano*
47. Stefano Alessandri, *Sintesi e discussioni su temi di chimica generale*
48. Gianni Galeota (a cura di), *Traslocare, riaggregare, rifondare. Il caso della Biblioteca di Scienze Sociali dell'Università di Firenze*

49. Gianni Cavallina, *Nuove città antichi segni. Tre esperienze didattiche*
50. Bruno Zanoni, *Tecnologia alimentare 1. La classe delle operazioni unitarie di disidratazione per la conservazione dei prodotti alimentari*
51. Gianfranco Martiello, *La tutela penale del capitale sociale nelle società per azioni*
52. Salvatore Cingari (a cura di), *Cultura democratica e istituzioni rappresentative. Due esempi a confronto: Italia e Romania*
53. Laura Leonardi (a cura di), *Il distretto delle donne*
54. Cristina Delogu (a cura di), *Tecnologia per il web learning. Realtà e scenari*
55. Luca Bagnoli (a cura di), *La lettura dei bilanci delle Organizzazioni di Volontariato toscane nel biennio 2004-2005*
56. Lorenzo Grifone Baglioni (a cura di), *Una generazione che cambia. Civismo, solidarietà e nuove incertezze dei giovani della provincia di Firenze*
57. Monica Bolognesi, Laura Donati, Gabriella Granatiero, *Acque e territorio. Progetti e regole per la qualità dell'abitare*
58. Carlo Natali, Daniela Poli (a cura di), *Città e territori da vivere oggi e domani. Il contributo scientifico delle tesi di laurea*
59. Riccardo Passeri, *Valutazioni imprenditoriali per la successione nell'impresa familiare*
60. Brunetto Chiarelli, Alberto Simonetta, *Storia dei musei naturalistici fiorentini*
61. Gianfranco Bettin Lattes, Marco Bontempi (a cura di), *Generazione Erasmus? L'identità europea tra vissuto e istituzioni*
62. Paolo Emilio Pecorella, Raffaella Pierobon Benoit, *Tell Barri / Kahat. La campagna del 2003*
63. Fabrizio F.V. Arrigoni, *Il cervello delle passioni. Dieci tesi di Adolfo Natalini*
64. Saverio Pisaniello, *Esistenza minima. Stanze, spazi della mente, reliquiario*
65. Maria Antonietta Rovida (a cura di), *Fonti per la storia dell'architettura, della città, del territorio*
66. Ornella De Zordo, *Saggi di anglistica e americanistica. Temi e prospettive di ricerca*
67. Chiara Favilli, Maria Paola Monaco, *Materiali per lo studio del diritto antidiscriminatorio*
68. Paolo Emilio Pecorella, Raffaella Pierobon Benoit, *Tell Barri / Kahat. La campagna del 2004*
69. Emanuela Caldognetto Magno, Federica Cavicchio, *Aspetti emotivi e relazionali nell'e-learning*
70. Marco Masetti, *Uomini e (non solo) topi (2ª edizione)*
71. Giovanni Nerli, Marco Pierini, *Costruzione di macchine*
72. Lorenzo Viviani, *L'Europa dei partiti. Per una sociologia dei partiti politici nel processo di integrazione europea*
73. Teresa Crespellani, *Terremoto e ricerca. Un percorso scientifico condiviso per la caratterizzazione del comportamento sismico di alcuni depositi italiani*
74. Fabrizio F.V. Arrigoni, *Cava. Architettura in "ars marmoris"*
75. Ernesto Tavoletti, *Higher Education and Local Economic Development*
76. Carmelo Calabrò, *Liberalismo, democrazia, socialismo. L'itinerario di Carlo Rosselli (1917-1930)*
77. Luca Bagnoli, Massimo Cini (a cura di), *La cooperazione sociale nell'area metropolitana fiorentina. Una lettura dei bilanci d'esercizio delle cooperative sociali di Firenze, Pistoia e Prato nel quadriennio 2004-2007*
78. Lamberto Ippolito, *La villa del Novecento*
79. Cosimo Di Bari, *A passo di critica. Il modello di Media Education nell'opera di Umberto Eco*
80. Leonardo Chiesi (a cura di), *Identità sociale e territorio. Il Montalbano*
81. Piero Degl'Innocenti, *Cinquant'anni, cento chiese. L'edilizia di culto nelle diocesi di Firenze, Prato e Fiesole (1946-2000)*
82. Giancarlo Paba, Anna Lisa Pecoriello, Camilla Perrone, Francesca Rispoli, *Partecipazione in Toscana: interpretazioni e racconti*
83. Alberto Magnaghi, Sara Giacomozzi (a cura di), *Un fiume per il territorio. Indirizzi progettuali per il parco fluviale del Valdarno empoese*
84. Dino Costantini (a cura di), *Multiculturalismo alla francese?*
85. Alessandro Viviani (a cura di), *Firms and System Competitiveness in Italy*
86. Paolo Fabiani, *The Philosophy of the Imagination in Vico and Malebranche*
87. Carmelo Calabrò, *Liberalismo, democrazia, socialismo. L'itinerario di Carlo Rosselli*
88. David Fanfani (a cura di), *Pianificare tra città e campagna. Scenari, attori e progetti di nuova ruralità per il territorio di Prato*
89. Massimo Papini (a cura di), *L'ultima cura. I vissuti degli operatori in due reparti di oncologia pediatrica*
90. Raffaella Cerica, *Cultura Organizzativa e Performance economico-finanziarie*
91. Alessandra Lorini, Duccio Basosi (a cura di), *Cuba in the World, the World in Cuba*
92. Marco Goldoni, *La dottrina costituzionale di Sieyès*
93. Francesca Di Donato, *La scienza e la rete. L'uso pubblico della ragione nell'età del Web*
94. Serena Vicari Haddock, Marianna D'Ovidio, *Brand-building: the creative city. A critical look at current concepts and practices*
95. Ornella De Zordo (a cura di), *Saggi di Anglistica e Americanistica. Ricerche in corso*
96. Massimo Moneglia, Alessandro Panunzi (edited by), *Bootstrapping Information from Corpora in a Cross-Linguistic Perspective*
97. Alessandro Panunzi, *La variazione semantica del verbo essere nell'Italiano parlato*
98. Matteo Gerlini, *Sansone e la Guerra fredda. La capacità nucleare israeliana fra le due superpotenze (1953-1963)*
99. Luca Raffini, *La democrazia in mutamento: dallo Stato-nazione all'Europa*
100. Gianfranco Bandini (a cura di), *noi-loro. Storia e attualità della relazione educativa fra adulti e bambini*

101. Anna Taglioli, *Il mondo degli altri. Territori e orizzonti sociologici del cosmopolitismo*
102. Gianni Angelucci, Luisa Vierucci (a cura di), *Il diritto internazionale umanitario e la guerra aerea. Scritti scelti*
103. Giulia Mascagni, *Salute e disuguaglianze in Europa*
104. Elisabetta Cioni, Alberto Marinelli (a cura di), *Le reti della comunicazione politica. Tra televisioni e social network*
105. Cosimo Chiarelli, Walter Pasini (a cura di), *Paolo Mantegazza e l'Evoluzionismo in Italia*
106. Andrea Simoncini (a cura di), *La semplificazione in Toscana. La legge n. 40 del 2009*
107. Claudio Borri, Claudio Mannini (edited by), *Aeroelastic phenomena and pedestrian-structure dynamic interaction on non-conventional bridges and footbridges*
108. Emiliano Scampoli, *Firenze, archeologia di una città (secoli I a.C. – XIII d.C.)*
109. Emanuela Cresti, Iørn Korzen (a cura di), *Language, Cognition and Identity. Extensions of the endocentric/exocentric language typology*
110. Alberto Parola, Maria Ranieri, *Media Education in Action. A Research Study in Six European Countries*
111. Lorenzo Grifone Baglioni (a cura di), *Scegliere di partecipare. L'impegno dei giovani della provincia di Firenze nelle arene deliberative e nei partiti*
112. Alfonso Lagi, Ranuccio Nuti, Stefano Taddei, *Raccontaci l'ipertensione. Indagine a distanza in Toscana*
113. Lorenzo De Sio, *I partiti cambiano, i valori restano? Una ricerca quantitativa e qualitativa sulla cultura politica in Toscana*
114. Anna Romiti, *Coreografie di stakeholders nel management del turismo sportivo*
115. Guidi Vannini (a cura di), *Archeologia Pubblica in Toscana: un progetto e una proposta*
116. Lucia Varra (a cura di), *Le case per ferie: valori, funzioni e processi per un servizio differenziato e di qualità*
117. Gianfranco Bandini (a cura di), *Manuali, sussidi e didattica della geografia. Una prospettiva storica*
118. Anna Margherita Jasink, Grazia Tucci e Luca Bombardieri (a cura di), *MUSINT. Le Collezioni archeologiche egee e cipriote in Toscana. Ricerche ed esperienze di museologia interattiva*
119. Ilaria Caloi, *Modernità Minoica. L'Arte Egea e l'Art Nouveau: il Caso di Mariano Fortuny y Madrazo*
120. Heliana Mello, Alessandro Panunzi, Tommaso Raso (edited by), *Pragmatics and Prosody. Illocution, Modality, Attitude, Information Patterning and Speech Annotation*
121. Luciana Lazzeretti, *Cluster creativi per i beni culturali. L'esperienza toscana delle tecnologie per la conservazione e la valorizzazione*
122. Maurizio De Vita (a cura di / edited by), *Città storica e sostenibilità / Historic Cities and Sustainability*
123. Eleonora Berti, *Itinerari culturali del consiglio d'Europa tra ricerca di identità e progetto di paesaggio*
124. Stefano Di Blasi (a cura di), *La ricerca applicata ai vini di qualità*
125. Lorenzo Cini, *Società civile e democrazia radicale*
126. Francesco Ciampi, *La consulenza direzionale: interpretazione scientifica in chiave cognitiva*
127. Lucia Varra (a cura di), *Dal dato diffuso alla conoscenza condivisa. Competitività e sostenibilità di Abetone nel progetto dell'Osservatorio Turistico di Destinazione*
128. Riccardo Roni, *Il lavoro della ragione. Dimensioni del soggetto nella Fenomenologia dello spirito di Hegel*
129. Vanna Boffo (edited by), *A Glance at Work. Educational Perspectives*
130. Raffaele Donvito, *L'innovazione nei servizi: i percorsi di innovazione nel retailing basati sul vertical branding*
131. Dino Costantini, *La democrazia dei moderni. Storia di una crisi*
132. Thomas Casadei, *I diritti sociali. Un percorso filosofico-giuridico*
133. Maurizio De Vita, *Verso il restauro. Temi, tesi, progetti per la conservazione*
134. Laura Leonardi, *La società europea in costruzione. Sfide e tendenze nella sociologia contemporanea*
135. Antonio Capestro, *Oggi la città. Riflessione sui fenomeni di trasformazione urbana*
136. Antonio Capestro, *Progettando città. Riflessioni sul metodo della Progettazione Urbana*
137. Filippo Bussotti, Mohamed Hazem Kalaji, Rosanna Desotgiu, Martina Pollastrini, Tadeusz Łoboda, Karolina Bosa, *Misurare la vitalità delle piante per mezzo della fluorescenza della clorofilla*
138. Francesco Dini, *Differenziali geografici di sviluppo. Una ricostruzione*
139. Maria Antonietta Esposito, *Poggio al vento la prima casa solare in Toscana - Windy hill the first solar house in Tuscany*
140. Maria Ranieri (a cura di), *Risorse educative aperte e sperimentazione didattica. Le proposte del progetto Innovascuola-AMELIS per la condivisione di risorse e lo sviluppo professionale dei docenti*
141. Andrea Runfola, *Apprendimento e reti nei processi di internazionalizzazione del retail. Il caso del tessile-abbigliamento*
142. Vanna Boffo, Sabina Falconi, Tamara Zappaterra (a cura di), *Per una formazione al lavoro. Le sfide della disabilità adulta*
143. Beatrice Töttössy (a cura di), *Fonti di Weltliteratur. Ungheria*
144. Fiorenzo Fantaccini, Ornella De Zordo (a cura di), *Saggi di Anglistica e Americanistica. Percorsi di ricerca*
145. Enzo Catarsi (a cura di), *The Very Hungry Caterpillar in Tuscany*
146. Daria Sarti, *La gestione delle risorse umane nelle imprese della distribuzione commerciale*
147. Raffaele De Gaudio, Iacopo Lanini, *Vivere e morire in Terapia Intensiva. Quotidianità in Bioetica e Medicina Palliativa*
148. Elisabete Figueiredo, Antonio Raschi (a cura di),

- Fertile Links? Connections between tourism activities, socioeconomic contexts and local development in European rural areas*
149. Gioacchino Amato, *L'informazione finanziaria price-sensitive*
 150. Nicoletta Setola, *Percorsi, flussi e persone nella progettazione ospedaliera. L'analisi configurazionale, teoria e applicazione*
 151. Laura Solito e Letizia Materassi, *DIVERSE eppur VICINE. Associazioni e imprese per la responsabilità sociale*
 152. Ioana Both, Ayşe Saraçgil e Angela Tarantino, *Storia, identità e canoni letterari*
 153. Barbara Montecchi, *Luoghi per lavorare, pregare, morire. Edifici e maestranze edili negli interessi delle élites micenee*
 154. Carlo Orefice, *Relazioni pedagogiche. Materiali di ricerca e formazione*
 155. Riccardo Roni (a cura di), *Le competenze del politico. Persone, ricerca, lavoro, comunicazione*
 156. Barbara Sibilio (a cura di), *Linee guida per l'utilizzo della Piattaforma Tecnologica PO.MA. Museo*
 157. Fortunato Sorrentino, Maria Chiara Pettenati, *Orizzonti di Conoscenza. Strumenti digitali, metodi e prospettive per l'uomo del terzo millenni*
 158. Lucia Felici (a cura di), *Alterità. Esperienze e percorsi nell'Europa moderna*
 159. Edoardo Gerlini, *The Heian Court Poetry as World Literature. From the Point of View of Early Italian Poetry*
 160. Marco Carini, Andrea Minervini, Giuseppe Morgia, Sergio Serni, Augusto Zaninelli, *Progetto Clic-URO. Clinical Cases in Urology*
 161. Sonia Lucarelli (a cura di), *Gender and the European Union*
 162. Michela Ceccorulli, *Framing irregular immigration in security terms. The case of Libya*
 163. Andrea Bellini, *Il puzzle dei ceti medi*
 164. Ambra Collino, Mario Biggeri, Lorenzo Murgia (a cura di), *Processi industriali e parti sociali. Una riflessione sulle imprese italiane in Cina (Jiangsu) e sulle imprese cinesi in Italia (Prato)*
 165. Anna Margherita Jasink, Luca Bombardieri (a cura di), *AKROTHINIA. Contributi di giovani ricercatori italiani agli studi egei e ciprioti*
 166. Pasquale Perrone Filardi, Stefano Urbinati, Augusto Zaninelli, *Progetto ABC. Achieved Best Cholesterol*
 167. Iryna Solodovnik, *Repository Istituzionali, Open Access e strategie Linked Open Data. Per una migliore comunicazione dei prodotti della ricerca scientifica*
 168. Andrea Arrighetti, *L'archeoisomologia in architettura*
 169. Lorenza Garrino (a cura di), *Strumenti per una medicina del nostro tempo. Medicina narrativa, Metodologia Pedagogia dei Genitori e International Classification of Functioning (ICF)*
 170. Ioana Both, Ayşe Saraçgil e Angela Tarantino (a cura di), *Imesti e ibridazione tra spazi culturali*
 171. Alberto Gherardini, *Squarci nell'avorio. Le università italiane e l'innovazione tecnologica*
 172. Anthony Jensen, Greg Patmore, Ermanno Tortia (a cura di), *Cooperative Enterprises in Australia and Italy. Comparative analysis and theoretical insights*
 173. Raffaello Giannini (a cura di), *Il vino nel legno. La valorizzazione della biomassa legnosa dei boschi del Chianti*
 174. Gian Franco Gensini, Augusto Zaninelli (a cura di), *Progetto RIARTE. Raccontaci l'Ipertensione ARTEriosa*
 175. Enzo Manzato, Augusto Zaninelli (a cura di), *Racconti 33. Come migliorare la pratica clinica quotidiana partendo dalla Medicina Narrativa*
 176. Patrizia Romei, *Territorio e turismo: un lungo dialogo. Il modello di specializzazione turistica di Montecatini Terme*
 177. Enrico Bonari, Giampiero Maracchi (a cura di), *Le biomasse lignocellulosiche*
 178. Mastroberti C., *Assoggettamento e passioni nel pensiero politico di Judith Butler*
 179. Franca Tani, Annalisa Ilari, *La spirale del gioco. Il gioco d'azzardo da attività ludica a patologia*
 180. Angelica Degasperi, *Arte nell'arte. Ceramiche medioevali lette attraverso gli occhi dei grandi maestri toscani del Trecento e del Quattrocento*
 181. Lucilla Conigliello, Chiara Melani (a cura di), *Esperienze di gestione in una biblioteca accademica: la Biblioteca di scienze sociali dell'Ateneo fiorentino (2004-2015)*
 182. Anna Margherita Jasink, Giulia Dionisio (a cura di), *Musint 2. Nuove esperienze di ricerca e didattica nella museologia interattiva*
 183. Ayşe Saraçgil, Letizia Vezzosi (a cura di), *Lingue, letterature e culture migranti*
 184. Gian Luigi Corinto, Roberto Fratini, *Caccia e territorio. Evoluzione della disciplina normativa in Toscana*
 185. Riccardo Bruni, *Dialogare: compendio di logica*
 186. Daniele Buratta, *Dialogare: compendio di matematica*
 187. Manuela Lima, *Dialogare: compendio di fisica*
 188. Filippo Frizzi, *Dialogare: compendio di biologia*
 189. Riccardo Peruzzini, *Dialogare: compendio di chimica*
 190. Guido Vannini (a cura di), *Florentia. Studi di archeologia: vol. 3*
 191. Rachele Raus, Gloria Cappelli, Carolina Flinz (édité par), *Le guide touristique: lieu de rencontre entre lexique et images du patrimoine culturel. Vol. II*
 192. Lorenzo Corbetta (a cura di), *Hot Topics in pneumologia interventistica*

