

STRUMENTI  
PER LA DIDATTICA E LA RICERCA

– 200 –

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**

Volume 2

*a cura di*  
Lorenzo Corbetta

Firenze University Press  
2018

Hot Topics in Pneumologia Interventistica : volume 2 / a cura di Lorenzo Corbetta. – Firenze : Firenze University Press, 2018. (Strumenti per la didattica e la ricerca ; 200)

<http://digital.casalini.it/9788864536828>

ISBN 978-88-6453-681-1 (print)  
ISBN 978-88-6453-682-8 (online)

Progetto grafico di Alberto Pizarro Fernández, Pagina Maestra snc



**Revisori:**

*Michela Bezzi*, direttore SOD Pneumologia Interventistica, AOU Careggi, Firenze  
*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)  
*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

Il volume raccoglie gli elaborati presentati alla prova finale del 7° Master in Pneumologia Interventistica a.a. 2015/2016.

*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](http://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

© 2018 Firenze University Press  
Università degli Studi di Firenze  
Firenze University Press  
via Cittadella, 7, 50144 Firenze, Italy  
[www.fupress.com](http://www.fupress.com)  
Printed in Italy

## Indice

INTRODUZIONE <i>Lorenzo Corbetta</i>	7
INTENSIVE PULMONARY REHABILITATION FOLLOWING BRONCHOSCOPIC LUNG VOLUME REDUCTION (BLVR) IN SEVERE EMPHYSEMA: SHORT AND LONG TERM ADDITIONAL EFFECTS ON PULMONARY FUNCTION AND DISABILITY <i>Luca Nicola Bianchi, Michela Bezzi, Lorenzo Corbetta</i>	9
UTILITÀ DELLA FIBROBRONCOSCOPIA NEL PROCESSO DI SVEZZAMENTO DALLA CANNULA TRACHEALE DEL PAZIENTE CON GRAVE CEREBROLESIONE ACQUISITA: STUDIO OSSERVAZIONALE CON GRUPPO DI CONTROLLO <i>Barbara Binazzi, Francesco Gigliotti, Lorenzo Corbetta</i>	23
LA COMPETENCE DELL'ANESTESISTA RIANIMATORE IN FIBROBRONCOSCOPIA <i>Laura Falsini, Lorenzo Corbetta</i>	35
LA FIBROBRONCOSCOPIA ASSOCIATA ALLA PET / TC NELLA TIPIZZAZIONE DEI NODULI POLMONARI SOLITARI <i>Elena Farina, Gian Luca Casoni, Lorenzo Corbetta</i>	53
SENSIBILITÀ, SPECIFICITÀ E VALORE PREDITTIVO NEGATIVO DELL'EBUS-TBNA E DELLA PET-TC NELLA STADIAZIONE MEDIASTINICA DEL TUMORE DEL POLMONE: LA NOSTRA ESPERIENZA <i>Anna Filomena Ferravante, Luigi Arcangelo Lazzari Agli, Andrea Mussoni, Lorenzo Corbetta</i>	63
APPROCCIO STATISTICO ALLA STADIAZIONE MEDIASTINICA NEL NSCLC: USO DEL SOFTWARE M.E.S.S.I.A. IN UNA COORTE RETROSPETTIVA <i>Thomas Galasso, Loris Ceron, Lorenzo Corbetta</i>	71

## 6 Hot Topics in Pneumologia Interventistica

STAZIONI LINFONODALI MEDIASTINICHE E PUNTI DI RIFERIMENTO DELLA NUOVA MAPPA LINFONODALE IASLC <i>Agostino Greco, Piero Candoli</i>	85
TRAUMI DELLA TRACHEA, DEI BRONCHI E DRENAGGIO DEL CAVO PLEURICO: REVISIONE DELLA LETTERATURA ED ESPERIENZA IN UN CENTRO DI RIFERIMENTO DI CHIRURGIA TORACICA PER TRAUMA <i>Carla Maria Sofia Ierna, Giuseppe Agneta, Lorenzo Corbetta</i>	99
MOLECULAR BIOLOGY OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND SPECIMEN MANAGEMENT: WHAT THE BRONCHOSCOPIST SHOULD ALWAYS KEEP IN MIND <i>Anna Koutelou, Lorenzo Corbetta</i>	109
IL TRATTAMENTO OTTIMALE DEL PRELIEVO CITOLOGICO IN ENDOSCOPIA BRONCHIALE: ROSE E CITOINCLUSO <i>Giuseppina Marrazzo, Flavio Fedele, Lorenzo Corbetta</i>	121
BOOT CAMP IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA <i>Francesca Mele, Luigi Benedetto Arru, Lorenzo Corbetta</i>	135
INNOVAZIONE TECNOLOGICA IN BRONCOLOGIA RIGIDA: PROPOSTA DI UN NUOVO MODELLO IN FORMATO 3D <i>Giuseppe Petitto, Giovanni Schipani, Lorenzo Corbetta</i>	149
RIDUZIONE VOLUMETRICA POLMONARE CON VALVOLE ENDOBRONCHIALI: PROSPETTIVE FUTURE <i>Maria Adelaide Roggi, Lorenzo Corbetta</i>	161
COMPLICANZE TARDIVE DELLA CANNULA TRACHEOSTOMICA IN PAZIENTI CON GRAVI CEREBROLESIONI ACQUISITE (GCA) <i>Isabella Romagnoli, Francesco Gigliotti, Lorenzo Corbetta</i>	171
CONVENTIONAL TBNA STAGING IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER: SENSITIVITY AND ACCURACY IN A 'SPOKE' NON ACADEMIC HOSPITAL <i>Antonio Sanna, Lorenzo Corbetta</i>	183
NON TECHNICAL SKILL E SIMULAZIONE IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA <i>Davide Spadaro, Lorenzo Corbetta</i>	189
METODICHE DI DISOSTRUZIONE BRONCHIALE ENDOSCOPICA: STATO DELL'ARTE <i>Diletta Vinattieri, Michela Bezzi, Lorenzo Corbetta</i>	199

# 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, toracosopia, gestione delle vie aeree artificiali attraverso il contributo sinergico di docenti Universitari e Ospedalieri.

Il 7° Master di Pneumologia Interventistica fa seguito alla positiva esperienza delle 6 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 120 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>>.

Il Master si adegua 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 7° Master di II livello dell'a.a. 2015/2016 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.

# Intensive Pulmonary Rehabilitation following Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) in severe emphysema: short and long term additional effects on pulmonary function and disability

*Luca Nicola Bianchi, Michela Bezzi, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the leading causes of death and disability in the industrialized countries with an heavy economic burden in health care costs and lost productivity<sup>1</sup>.

Patients affected with severe emphysema mainly complain for at rest and exertional dyspnoea, whose major determinants are reduced oxidative capacities of peripheral muscles and dynamic hyperinflation<sup>2</sup>.

Although different pharmacological treatments have shown improvement in lung functions in general COPD patients, the predominantly emphysema phenotypes with poor lung functions are often considered for additional surgical procedures. These include the bullectomy<sup>3</sup>, single and double lung transplantation<sup>4</sup>, and, in a more recent past, lung volume reduction (LVR) surgery (LVRS)<sup>5</sup>. The latter is based on the concept that targeted resection of the damaged tissue that causes hyperinflation allows more space for the residual lung, which results in improvement of chest wall mechanics and transpulmonary recoil pressures. This and other factors appear to contribute to the physiological and symptomatic improvements that follow LVRS. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) showed that the patients who benefited the most from LVRS in terms of survival and functional improvement were those who had predominantly upper lobe emphysema and poor exercise capacity<sup>5,6</sup>. However, significant short-term morbidity and mortality have been associated with LVRS<sup>7</sup>. Furthermore, poor costeffectiveness related to the number of adverse clinical outcomes, and the potentially prolonged hospitalisation and long-term care required for LVRS are almost prohibitive and make this a less attractive option for LVR<sup>8</sup>.

\* Luca Nicola Bianchi, Fondazione Salvatore Maugeri di Brescia. Michela Bezzi, SODc Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

Different methods of bronchoscopic LVR (BLVR) have been studied, and more alternatives to LVRS are being studied in clinical trials. Most of the evidence in literature exists for one-way valves, coil implants (LVR coils [LVRCs]), sealants/hydrogels (BioLVR), airway bypass stents, and bronchial thermal vapor ablation (BTVA) therapy.

The valves work by preventing inspired air from entering target airways and allow exit of trapped air from distal airways. In the LVRC method, a coil is deployed into the target tissue. Once deployed, a coil conforms to its predetermined shape, by bending in the airway and causing compression of adjacent lung tissue, thereby creating local LVR. BioLVR therapy involves administration of a fibrinogen suspension and thrombin solution into the airways separately. Once in contact, these products polymerize into a hydrogel in situ. A localized inflammatory reaction ensues, causing atelectasis and remodeling, as well as a volume reduction over a 4- to 6-week period. BTVA uses heated water to produce thermal injury of the target tissue, which is followed by permanent fibrosis and atelectasis. These two latter methods have been stopped at the moment due to economic and procedural issues. Airway bypass stents have been used to create and maintain passages between the bronchi and emphysematous lobes, but have been abandoned due to the early and unexpected closure of the bypasses in the follow up period.

Pulmonary Rehabilitation (PR) is a well established and widely accepted means of enhancing standard therapy in order to alleviate symptoms and optimize function independent of the stage of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)<sup>9</sup>. Observational as well as randomized controlled studies have shown that intensive, multidisciplinary, in an outpatient pulmonary rehabilitation programs (PRPs) are an effective intervention in the short term and the long term, and decrease the use of health services<sup>9</sup>. In particular, PR has proved to be effective in reducing dyspnoea by central desensitization, by reducing dynamic hyperinflation and improving skeletal muscle function<sup>10</sup>.

Previous observations demonstrated the long term efficacy (up to 2 years) of PR in achieving gains in Health Related Quality of Life and reduction of the number of hospitalization, but also that the effects on disability vanished without further yearly repetitions of PR or without a well structured maintenance program at home<sup>11</sup>.

For all the above mentioned reasons PR is now being considered as a cornerstone of treatment of COPD patients and included in the GOLD guidelines with a grade A level of evidence<sup>12</sup>.

Pulmonary Rehabilitation, as well as an optimized pharmacological treatment, is mandatory before any bronchoscopic treatment is being considered.

As a matter of fact, however, PR is always cited as a mandatory inclusion criterion in any published trial concerning BLVR, even if details on methods and times are often lacking. Moreover details regarding training methods and times are lacking in the follow up period after BLVR. The lack of homogenous criteria concerning methods and times of PR after BLVR, may account for differences in outcome measures (especially concerning disability) in different studies.

We therefore decided to retrospectively review the data of all patients referred to our Institution for Pulmonary Rehabilitation after Bronchoscopic Lung Volume Reduction for severe emphysema either with one-way valves or with coils, to answer the following questions:

- 1) Assumed the optimal treatment before BLVR (including PR), which is the short term additional effect on disability of an intensive PR program following endoscopic treatment?
- 2) How long do the BLVR effects on pulmonary function last and,
- 3) Which is the effect of the repetition of yearly PR programs on disability in these patients?

## 2. Material and Methods

Eligibility criteria for possible bronchoscopic treatment with valves (BTE-V) were those according to current literature at the time of first treatments (2011):

Patients with emphysema who were older than 35 years of age and had stopped smoking more than 6 months earlier were eligible if they had a post-bronchodilator FEV<sub>1</sub> that was less than 60% of the predicted value, total lung capacity (TLC) that was more than 100% of the predicted value, and residual volume that was at least 150% of the predicted value, with a score on the Modified Medical Research Council (mMRC) scale<sup>13</sup> of more than 1 (on a scale of 0 to 4, with higher scores indicating more severe dyspnea). An additional criterion for eligibility was a lobe that was determined to be a target for treatment, with a complete or nearly complete fissure between the target lobe and the adjacent lobe as visually judged on HRCT. The main exclusion criteria were evidence of collateral ventilation in the target lobe and assessed by means of the Chartis system (Pulmonx)<sup>14</sup> and failure to achieve lobar occlusion with endobronchial valves.

Those patients with respected pulmonary functional characteristics with advanced homogeneous emphysema and/or presence of interlobar collateral ventilation (CV+) were considered for the implant of coils (BTE-C)<sup>15</sup>.

### Patients

All data from patients referred to Scientific Institute of Lumezzane (Bs, Italy) of Salvatore Maugeri Foundation, I.R.C.C.S. (from 1, October 2016 Istituti Clinici Scientifici Mugerì, I.R.C.C.S.) for pulmonary rehabilitation after Bronchoscopic Lung Volume Reduction (BLVR) for severe emphysema, from may 2011 to september 2016, were reviewed.

Also, all patients were included that had been considered for BLVR for appropriate functional characteristics and then excluded for the following reasons: lack of integrity of interlobar fissures after Chartis evaluation (CV+)<sup>14</sup>; homogenous emphysema after radiological evaluation and lack of enough parenchymal density for Coils implant<sup>15</sup>; other radiological or clinical characteristics considered exclusion criteria for BLVR with valves or coils. All patients excluded from BLVR served as controls. Five patients treated with valves, which were then removed for different reasons, also served as controls.

All patients came from the referring centre for BLVR (Department of Interventional Pulmonology of Spedali Civili in Brescia, Italy) and from Hospital Department of Interventional Pulmonology of the Careggi Hospital, Florence, Italy).

All patients with missing data concerning the pulmonary rehabilitation program preceding the endoscopic procedure were excluded. Also, patients that did not complete the full rehabilitation program after the procedure were excluded.

### PR program

Our PRP was an in-hospital based, multidisciplinary, 4-week Pulmonary Rehabilitation Program (PRP) and included the optimization of the pharmacologic treatment, 3-h daily sessions, with (1) supervised incremental exercise until achieving 30 min of continuous cycling or walking on the treadmill at the 50-70% of the maximal load calculated on the basis of the initial 6-minute walking test, abdominal, upper-limb, and lower-limb muscle with supported (revolutionary devices with increasing resistance, Davenbike method®) and unsupported activities (lifting progressively increasing light weights ,300 to 500 g), shoulder, and full

arm circling; (3) patient and family education; and (4) nutritional programs and psychosocial counseling, when appropriate. A multidisciplinary team consisting of chest physicians, nurses, physical therapists, a dietician, and a psychologist offered care. After discharge from each PRP, the patients were encouraged to perform daily life activities, with the help of exercise programs included in a CD. Patients entered the PRP within one month after the endoscopic procedure (BTE group) or after the exclusion from it (control group) and repeated PRP at interval of 11–13 months according to the logistic needs of patients and hospital.

### Outcome Measurements

Lung volumes and FVC were measured by means of a constant-volume body plethysmograph (model VMax 62, Sensor Medics, Yorba Linda, CA, USA).

Exercise capacity was evaluated also by means of the 6-min walking distance test (6MWD) according to standard guidelines.<sup>16</sup>

### Statistical Analysis

A one-way analysis of variance (ANOVA) was used to test differences among groups (BTE-V, BTE-C, Removed valves and controls) and a two-sample t-test was for independent samples performed between BTE group and Controls at baseline.

A two sample t-tests for independent samples were used, or in the absence of a normal distribution, the Wilcoxon signed-rank test was used, to compare mean change differences between the groups from baseline to after BTE and to after completion of PRP. Patients who improved more than 26 mt<sup>17</sup> in the 6-MWD with respect to baseline were considered improvers and Fisher's exact tests were performed to test for differences in their frequency between groups.

Time course of variables was evaluated by univariate analysis of variance (ANOVA) for repeated measure options with Bonferroni's adjustment for normally distributed variables.

P values of less than 0.05 were considered to indicate statistical significance.

SPSS Statistics, version 22 (IBM), was used for all analyses.

## 3. Results

Complete data sets were collected for 71 patients.

Thirty patients had been treated with valves (BTE-V) and 9 patients with coils (BTE-C) for a whole BTE group of 39 patients; 27 patients were addressed for PR after exclusion from BLVR and 5 patients after removal of valves, for a whole control group of 32 patients.

No significant differences were found among groups and between BTE and controls. These patients were included in the analysis of the short term effects of BLVR and PR (Tab. 1).

### Short term effects

Mean change in functional measures and 6-MWD from baseline to post BTE are showed in table 2. FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>, % pred. significantly increased in the treated group when compared to control group (mean differences and 95%CI 95,4; 21,4 to 169,5 p = 0,01 and 3,8; 0,1 to 7,5 p = 0,043); also, the decrease in total lung capacity (TLC, % pred.) was greater in the BTE group than in the control group by 5,8% (not statistically significant p = 0,06), and in residual volume (RV, % pred.) by 20,5% (95%CI: 8,1 to 32,9; p=0,002) (Tab. 2).

Table 1 – Baseline characteristics of patients according to groups of treatment, and overall classification in treatment group (BTE) and controls (CTRL).

	EBV/IBV (30 pts)	COILS (9 pts)	BTE 39 pts	Removed (5 pts)	Controls (27 pts)	CTRL 32 pts	P Value
Age (years)	66,6±1,3	69±1,4	<b>67,1±1,1</b>	70,8±2,2	70,3±1,6	<b>70,4±1,3</b>	0,062
BMI, (kg/m <sup>2</sup> )	23,8±0,9	22,9±0,7	<b>23,6±0,7</b>	21,1±1,3	23,6±0,9	<b>23,2±0,8</b>	0,74
FEV <sub>1</sub> , L (±SEM)	0,78±0,05	0,72±0,06	<b>0,77±0,04</b>	0,70±0,1	0,84±0,04	<b>0,816±0,04</b>	0,42
FEV <sub>1</sub> , %	29,1 ± 1,8	28,2±2,7	<b>28,9±1,5</b>	31,6±0,7	33±1,7	<b>32,7±1,5</b>	0,08
TLC, %	135,5±2,9	126,6±3,7	<b>133,5±2,5</b>	142,5±12,6	130,1±2,9	<b>131,7±3</b>	0,6
RV, %	243,1±9,5	212,4±6,9	<b>236,1±7,7</b>	244,2±29,8	213,9±8,5	<b>217,8±8,3</b>	0,11
DLCO, %	33,7±2,6	34±3,1	<b>33,8±2,1</b>	29±5,1	39,5±4,7	<b>37,7±4,1</b>	0,35
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	268±12,1	288,9±16,4	<b>273,2±10</b>	322,2±20	286,4±12,7	<b>293,6±11,1</b>	0,18
6MWD, mt	262,3±22	200±29	<b>247,9±18,5</b>	244±35	288±25	<b>280,7±21,7</b>	0,25

Values are mean ± standard error of the mean (SEM)

Table 2 – Change from baseline to after BTE of functional variables and of disability variable (6-MWD) assessed after BTE (6-MWDprePRP) and after BTE and PRP (6-MWDpostPRP).

Variable Change	BTE (39 pts)	Controls (32 pts)	Between group difference (95%CI)	P value
FEV <sub>1</sub> (ml)	120,3	24,9	95,4 (21,4 to 169,5)	0,01
FEV <sub>1</sub> (% pred)	5,4	1,6	3,8 (0,1 to 7,5)	0,043
TLC (% pred)	-7,7	-1,9	5,8 (-0,3 to 11,8)	0,06
RV (% pred)	-23,4	-2,8	20,5 (8,1 to 32,9)	0,02
DLCO (% pred)	2,7027	-1,3500	4 (-12,7 to 4,6)	0,35
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	8	5,6	2,4 (-2,8 to 32,8)	0,8
6-MWD pre PRP (mt)	18,7	-0,6	19,3 (-5,2 to 41,7)	0,12
6-MWD pre PRP, No response rate (%)	12/39 (31)	1/39 (3)	-	0,003
6-MWD postPRP (mt)	60,9	39,8	20,4 (-11,8 to 52,6)	0,2
6-MWD postPRP, No response rate (%)	25/39 (64)	18/30 (60)	-	0,12

The increase in 6-MWD (mt) was slightly greater in BTE group even if not significantly different from control group (mean difference between groups 19,3 mt, 95% CI -5,2 to 41,7, p = 0,12).

When considering minimal clinical important differences (MCID) for the 6-MWD<sup>17</sup> however, the response rate was significantly higher in BTE group than in the control group (31% vs 3%, p = 0,003) (Tab. 2).

6-MWD significantly further improved after PRP in both groups (ns between groups) even if to a greater extent in the BTE group (60 mt in the BTE vs 40 mt in controls) whereas response rate after PRP was 25/39 (64%) and 18/30 (60%) in the BTE and control group respectively (ns between groups) (Tab. 2. and Fig. 2).

Figure 1 – Changes from baseline in main functional variables elicited by BTE in patients classified according to the occurrence of atelectasis (patients treated with BTE-C were excluded from analysis (T bars indicate 95% confidence intervals).

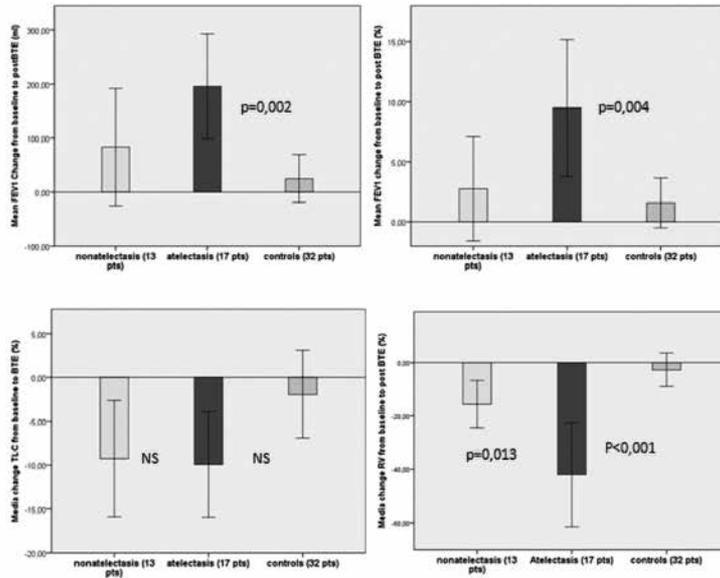
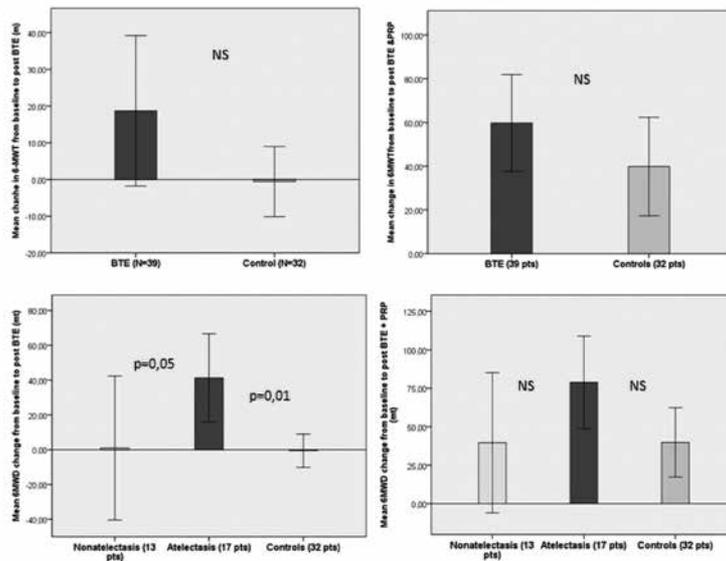


Figure 2 – Changes in 6-MWD from baseline elicited by the BTE before (left panels) and after PRP (right panels) in the whole BTE and control group (upper panels) and in patients divided according to the occurrence of atelectasis (patients treated with BTE-C excluded) (T bars indicate 95% confidence intervals).



### Long term effects

Patients who completed successive PR programs at 1 year (PRP1: 28 BTE and 14 controls), 2 years (PRP2: 17 BTE, 8 controls) and at 3 years (PRP3: 8 BTE and 6 controls) were included in the analysis for the long term effects of the adjunct of PR after BLVR. Two patients died during the follow up period (one in each group) and 1 patient in the control group was excluded from the analysis of long term effects due to the onset of lung cancer.

Changes from baseline at 1 year, 2 years and 3 years following endoscopic procedure for the different variables are reported in table 3.

Table 3 – Changes from baseline of the main functional and disability variables at 1, 2 and 3 years after BTE.

	1 year				2 years				3 years			
	BTE (28 pts)	Controls (14 pts)	Between group difference (95%CI)	P value	BTE (17 pts)	Controls (8 pts)	Between group difference (95%CI)	P value	BTE (8 pts)	Controls (6 pts)	Between group difference (95%CI)	P value
<b>FEV<sub>1</sub></b> (ml)	92 <sup>§</sup>	18	74 (66 to 215)	0,29	49*	-81	131 (-56 to 318)	0,16	15	-126,7 <sup>§</sup>	141 (-142 to 426)	0,3
<b>FEV<sub>1</sub></b> (% pred)	4,3	2,4	1,9 (-6,6 to 10,9)	0,6	2,8	-0,25	3 (-8,7 to 14,7)	0,47	1,9	-3	4,9 (-5,8 to 15,5)	0,34
<b>TLC</b> (% pred)	-3,2	2,7	5,9 (-0,8 to 12,7)	0,08	-6*	1,2	7,2 (-0,3 to 14,8)	0,16	-3,4	5,7*	9,2 (-7,6 to 26)	0,25
<b>RV</b> (%pred)	-26,8 <sup>§</sup>	-0,5	26,3 (2,3 to 50,3)	<b>0,03</b>	-24,7*	4,6	29,3 (-7,5 to 66)	<b>0,014</b>	-10,4	25,5*	35,9 (-14,7 to 86,6)	0,07
<b>DLCO</b> (%pred)	2	-4,2	6,3 (-51 to 17,7)	0,3	1,4	-7,4	8,8 (-5,5 to 11,6)	0,19	0,2	-15,8*	16 (1,6 to 30)	<b>0,034</b>
<b>6-MWD</b> (mt) Pre PRP	18,9*	-1,8	20,7 (-21 to 62,5)	0,32	-6,8	-13,1	6,2 (-71 to 84)	0,87	-27,9*	-43,3 <sup>§</sup>	15,5 (-103 to 137)	0,7
<b>6-MWD</b> (mt) Post PRP	66,8 <sup>§</sup>	30,8*	36 (-10,8 to 82,8)	0,5	36,7*	23,8*	13 (-77 to 51)	0,3	29*	12,5	16,5 (-127 to 93)	0,1

\* = p>0,05 versus baseline; § p < 0,01 versus baseline

The gain of BTE in all studied variables in BTE group reduced over time to a greater extent than the deterioration in the control group, so that difference between groups was still significant after 2 years only for residual volume (p = 0,03 and p = 0,014 at 1 and 2 years respectively) and very near to significance at 3 years (p = 0,07) (Tab. 3).

Improvement in 6-MWD from baseline was still greater in the BTE group at 1 year before PRP (ns between groups), whereas it blunted at 2 years; at 3 years before the execution of PRP patients in the control group had lost more distance (-43 mt) than the BTE group (-28 mt) (ns between groups) (Tab. 3).

The execution of PRP at 1, 2 and 3 years elicited similar effects on 6-MWD in both groups (ns between groups) (Tab. 3). However repeated PRPs at 2 years was able to improve 6-MWD to a greater extent as compared to baseline than in the control group ( $p = 0,05$  between groups) (Fig. 5).

Time course of disability in those patients who completed four consecutive PRPs following BLVR in BTE (8 patients) and controls (6 patients) and the effect of lose and regain of exercise tolerance as an effect of training are shown in Figure 4. (Fig. 4).

Figure 3 – Changes in 6-MWD from baseline at 1 year (upper panels) and at 2 years (lower panels) elicited by the BTE before (left panels) and after (right panels) each PRP in atelectasis, nonatelectasis and control groups (patients treated with BTE-C are excluded from analysis) (T bars indicate 95% confidence intervals).

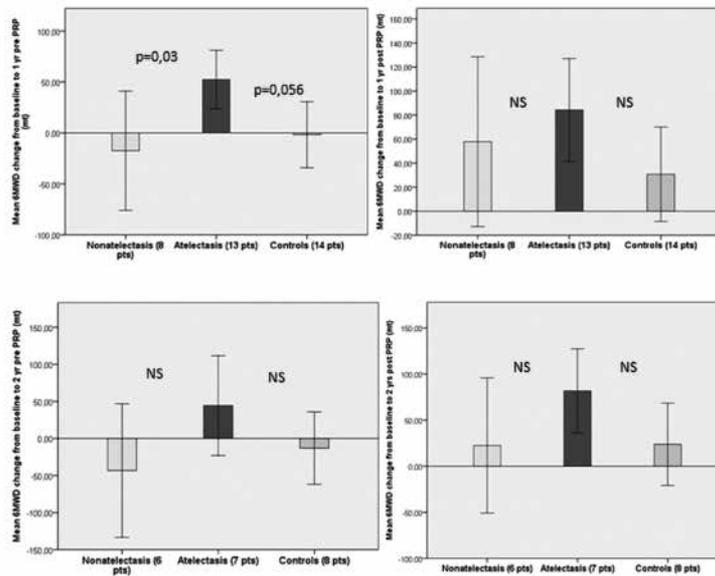


Figure 4 – Time course of exercise tolerance as assessed by 6MWD in the 14 patients who completed four consecutive PRPs.

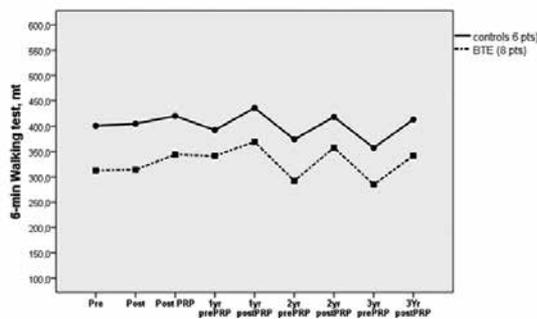
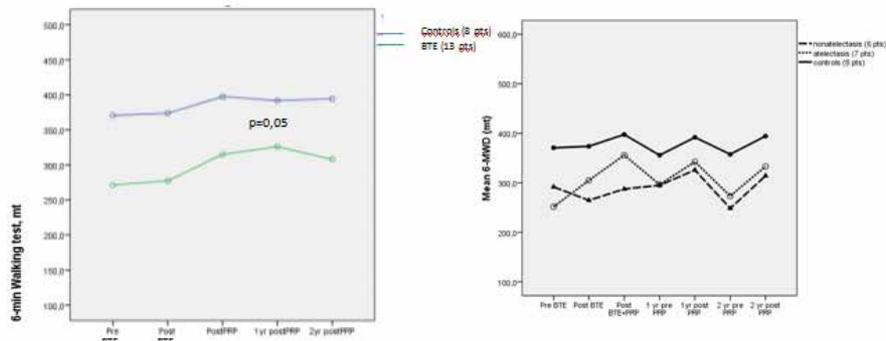


Figure 5 – Time course of exercise tolerance as assessed by 6MWD in the 21 patients who completed three consecutive PRPs (left panel) and classified according to the occurrence of atelectasis (right panel; patients treated with BTE-C were excluded from this analysis).



### The effect of lobar exclusion

Effective lobar exclusion was assessed by the presence of radiologically evident atelectasis of the treated lobes, in the BTE-V group<sup>18</sup>.

Atelectasis occurred in 17 out of 30 patients (57%) after BTE-V.

The acute improvement of FEV<sub>1</sub> (ml, and % pred.) and of RV (%pred) after BTE was even more pronounced in the group of patients in whom atelectasis occurred as compared to controls ( $p = 0,002$  and  $p = 0,004$ , for FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub> %pred. respectively vs controls;  $p = 0,013$  and  $p < 0,001$  for RV vs non atelectasis and controls, respectively) (Fig. 1).

In figure 2 (lower panels) the acute effect of BTE on 6-MWD from baseline and after the execution of PRP in the patients classified for the occurrence of atelectasis and controls is shown: improvement in atelectasis group was more evident (41 mts) as compared to non atelectasis ( $p = 0,05$ ) and controls ( $p = 0,01$ ); moreover, the response rate was particularly significant in atelectasis (8/17) when compared to non atelectasis (1/13) and controls (1/32) ( $p < 0,001$ ).

The execution of PRP was able to further improve 6-MWD in all groups, and to a greater extent in atelectasis patients (ns among groups). Response rate was 76% in atelectasis group (13/17), 54% in non atelectasis (7/13) and 56% in controls (18/32) (ns among groups).

Mean change of 6-MWD at 1 and 2 years before and after each PRP in nonatelectasis, atelectatic and controls was always greater in the presence of atelectasis at each time point, but statistically different only at 1 year ( $p = 0,03$  vs non atelectasis and  $p = 0,056$  vs controls) (Fig. 3).

Difference in the time course of 6-MWD in patients that completed 3 consecutive PRPs (2 years: 13 BTE, 8 controls) is evident between atelectasis and non atelectasis patients only up to the first year after BTE with a general trend to overlap in the follow up period (Fig. 5).

## 4. Discussion

In this retrospective case-control study we aimed at assess the short term additional effects on of an intensive PR program following endoscopic treatment and the effects of the repetition of yearly PR programs in patients with severe emphysema; furthermore we

wanted to assess the duration of the effects of BLVR on pulmonary function variables in a longer follow up period of 3 years.

The gain in pulmonary function was evident immediately after BLVR but tended to decrease in two years time; residual volume improvement was the most long-lasting and particularly in patients in whom lobar atelectasis was attained. Six-minute walking distance significantly improved as a sole effect of BLVR, and particularly in the occurrence of lobar atelectasis, but the execution of an intensive pulmonary rehabilitation program following BLVR, albeit able to further increase improvement in both treated and untreated patients, indeed blunted the difference between groups. Finally, repeated PRPs were able to maintain the improvement of disability in treated patients.

Despite optimal pharmacological therapy and pulmonary rehabilitation, patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) remain significantly disabled. Lung volume reduction surgery (LVRS) has been clearly shown to improve outcomes in selected patient groups, namely in most emphysematous patients<sup>19,20,21</sup>, even if with relevant morbidity and significant mortality<sup>19,20</sup>.

New treatment approaches that can reduce lung volumes and gas trapping, more safely than LVRS, include the placement of endobronchial valves to prevent airflow to the worst affected areas; the PneumRx™ coil (PneumRx Inc., Mountain View, CA, USA) to compress emphysematous lung; the creation of airway bypasses to allow trapped gas to escape; and the bronchoscopic instillation of biologic agents to achieve volume reduction<sup>22-35</sup>. These treatments, with different degrees of efficacy, have proven to reduce lung hyperinflation, improving both lung mechanics at rest and during exercise, thus ameliorating exertional dyspnoea and disability<sup>36,37</sup>. These results were most pronounced in, but not only, to individuals with radiological atelectasis<sup>38</sup>.

Few data exist regarding the long-term outcome of these approaches.

Although pharmacological therapies are effective in relieving breathlessness, pulmonary rehabilitation is crucial in the chronic treatment of COPD patients and moreover in severe emphysematous patients whose major complaint is exertional dyspnoea<sup>2</sup>, thus improving exercise capacity and quality of life.

Improvement in exercise capacity needs to be reinforced to prevent worsening of disability either with repeated Pulmonary Rehabilitation Programs (PRPs) or with adequate maintenance programs at home<sup>11,39</sup>.

Due to all the above mentioned reasons, pulmonary rehabilitation is advisedly mandatory before any bronchoscopic treatment is considered. Nevertheless, there is a clear lack of information in literature, about maintenance or reinforcement PRP following BLVR, with possible confounding effects on disability outcomes such as 6-MWD, and more importantly heterogeneity of results among different studies.

We observed a general improvement in functional variables after BTE, which, as a mean, confirms previous observation in the population of patients treated with valves (BTE-V) and with coils<sup>36,37</sup>.

Six-minute walking distance (6-MWD) response rate (MCID > 26 mt) was significantly higher in the treated group (31%) when compared to controls (3%), but 6-MWD mean change (19 mt) was not found to be significantly different between treated and control group (figure 2) as a consequence of the sole BLVR. This is only partly surprising, considering the mean amount of change in 6-MWD previously reported. Also, this may be due to continuous changing of selection criteria for BTE along the retrospective period of the study. In fact, in the last 5 years functional selection criteria have become more strict,

especially considering residual volume and total lung capacity, shifting towards more severe hyperinflation<sup>40</sup>.

More recently it appeared evident that patients with the greatest magnitude of emphysema heterogeneity and the presence of complete interlobar fissures associated with absent collateral ventilation were more likely to have clinically meaningful responses in patients treated with BTE-V<sup>22,38</sup>. Furthermore, atelectasis following BLVR with unilateral valves was found to be associated with a survival benefit that was not explained by baseline differences of patients<sup>18</sup>.

All patients reviewed and included in the study, who underwent treatment with valves (30 patients) had previously been evaluated for lobar fissure integrity by means of Chartis method<sup>14</sup>. When lobar atelectasis occurred, 6-MWD change was significantly different among groups and response rate significantly higher (Fig. 2) in atelectasis group compared to controls.

The execution of the PRP was able to further improve 6-MWD and response rate in all groups in a similar fashion, so that increase in distance walked from baseline was not statistically different among groups (Fig. 2). The further improvement of exercise tolerance observed in both groups despite the fact that all patients had fulfilled the inclusion criteria for BLVR (including pulmonary rehabilitation), is not easily explained.

All patients had indeed completed a PRP preceding the selection for BLVR (otherwise excluded from inclusion in this data review), but with possible consistent differences in duration, methods and sites of execution: it is in fact difficult to homogenize these factors among patients coming from different locations and addressed to a single reference centre for Interventional Pulmonology. For the same above mentioned reasons, time elapsed from the completion of PRP and selection for BLVR was not standardized, and a decay of exercise tolerance may not be ruled out.

This is the first retrospective observation of patients undergone BLVR and addressed to a single rehabilitation centre for pulmonary rehabilitation after the endoscopic procedure. Also the yearly repetition of PRP gave the opportunity to assess the duration of functional variables after BLVR, and to evaluate the effect of repeated PRP on disability in this particular setting of patients.

In those patients who completed 2 years (BTE 17 patients; controls 8 patients) and 3 years (8 BTE and 6 controls) we observed a general decay of functional gains with only residual volume remained significantly improved compared to controls after 2 years. This observation is somewhat resembling what previously observed after LVR Surgery<sup>20</sup>, but differently from the study by Venuta e coll.<sup>41</sup> where the improvements in FEV<sub>1</sub> was stable throughout the observation period, whereas RV was significantly improved only at 1 and at 5 years.

In the same study<sup>41</sup>, 6-MWD improvement remained stable during follow-up; a formal rehabilitation programme was said «not to be required» for that study, although all patients received long-term rehabilitation at the referral centre. Beside the fact the study from Venuta e coll., was not controlled, no details are given about «long-term rehabilitation programme»<sup>41</sup>.

The gain obtained after the first PRP was maintained at the evaluation at 1 and 2 years before PRP in the treated group and to a greater extent in the atelectasis group, compared to nonatelectasis and controls (Fig. 3 and 5).

Each PRP was able to generate similar improvement in BTE and control groups, confirming previous results of the efficacy of repeated PRPs in maintaining exercise tolerance<sup>11</sup>.

At the evaluation at 2 years (i.e. after 3 consecutive PRPs) improvement of 6-MWD was still greater in the treated group than in controls ( $p = 0,05$ ) (Fig. 5).

These data, highlight the short lasting effect of PRP on exercise tolerance, and strengthen the need for repetition of at least yearly PRPs, or the need for adequate maintenance programs at home.

In conclusion this retrospective controlled study in patients undergone to BLVR and repeated PRPs showed a significant functional improvement immediately after BLVR which tended to decrease in a 2-year time; residual volume improvement was the most long-lasting and particularly in patients in whom lobar atelectasis was attained. It also showed that 6-MWD significantly improved as a sole effect of BLVR, and particularly in the occurrence of lobar atelectasis, and that an intensive pulmonary rehabilitation program following BLVR, elicited a further improve in both treated and untreated patients, without difference between groups. Finally, repeated PRPs were able to maintain the improvement of disability in treated patients.

Further studies are needed to assess the efficacy of maintenance programs at home able to translate improvements in exercise tolerance into real increase in physical activity, in these patients.

## References

- 1 *nhlbi morbidity and mortality chart book* (2007) <<http://www.nhlbi.nih.gov/resources/docs/07-chtbk.pdf>> (10/2017).
- 2 Aliverti A., Macklem P.T. (2008) The major limitation to exercise performance in COPD in naddequate energy supply to the respiratory and locomotor muscles. *J Appl Physiol* CV, 749-757.
- 3 De Giacomo T., Rendina E.A., Venuta F. *et al.* (2002) Bullectomy is comparable to lung volume reduction in patients with end-stage emphysema. *Eur J Cardiothorac Surg* XXII, 357-362.
- 4 Cassivi S.D., Meyers B.F., Battafarano R.J. *et al.* (2002) Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. *Ann Thorac Surg*. LXXIV, 1663-1669: discussion 1669-1670.
- 5 Fishman A., Martinez F., Naunheim K. *et al.* (2003) National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med*. CCCXLVIII, 2059-2073.
- 6 Naunheim K.S., Wood D.E., Mohsenifar Z. *et al.* (2006) National Emphysema Treatment Trial Research Group. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the national emphysema treatment trial research group. *Ann Thorac Surg*. LXXXII, 431-443.
- 7 Naunheim K.S., Wood D.E., Krasna M.J. *et al.* (2006) National Emphysema Treatment Trial Research Group. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the national emphysema treatment trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. CXXXI, 43-53.
- 8 Ramsey S.D., Berry K., Etzioni R., Kaplan R.M., Sullivan S.D., Wood D.E. (2003) National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema. *N Engl J Med*. CCCXLVIII, 2092-2102.
- 9 McCarthy B., Casey D., Devane D., Murphy K., Murphy E., Lacasse Y. (2015) Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2. Art. No.: CD003793. DOI: 10.1002/14651858.CD003793.pub3.
- 10 Casaburi R., ZuWallack R. (2009) Pulmonary rehabilitation for management of chronic obstructive pulmonary disease. *NEJM* CCCLX, 1329-1335.
- 11 Foglio K., Bianchi L., Bruletti G., Porta R., Vitacca M., Balbi B., Ambrosino N. (2007) Seven-year time course of lung function, symptoms, health-related quality of life, and exercise tolerance in COPD patients undergoing pulmonary rehabilitation programs. *Respir Med*. CI (9), September, 1961-1970. Epub 2007 May 24.

- 12 *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease*, <<http://goldcopd.org>> (10/2017).
- 13 Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R., Garnham R., Jones P.W., Wedzicha J.A. (1999) Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* LIV, 581-586.
- 14 Herth F.J., Eberhardt R., Gompelmann D. *et al.* (2013) Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* XLI, 302-308.
- 15 Kerstjens H.A. (2012) Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* CXLII (3), 574-582.
- 16 American Thoracic Society, ATS Statement (2002) Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVI, 111-117.
- 17 Puhan M.A., Chandra D., Mosenifar Z. *et al.* (2011) The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* XXXVII, 784-790.
- 18 Hopkinson N.S., Kemp S.V., Toma T.P., Hansell D.M., Geddes D.M., Shah P.L., Polkey M.I. (2011) Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* XXXVII (6), June, 1346-1351. doi: 10.1183/09031936.00100110. Epub 2010 Oct 14.
- 19 Geddes D., Davies M., Koyama H. *et al.* (2000) Effect of lung-volume reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* CCCXLIII, 239-245.
- 20 National Emphysema Treatment Trial Research Group (2003) A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* CCCXLVIII, 2059-2073.
- 21 Ferguson G.T., Fernandez E., Zamora M.R. *et al.* (1998) Improved exercise performance following lung volume reduction surgery for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1195-1203.
- 22 Sciruba F.C., Ernst A., Herth F.J.F. *et al.* (2010) A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *New Engl J Med* CCCLXIII, 1233-1244.
- 23 Moore A.J., Cetti E., Haj-Yahia S. *et al.* (2010) Unilateral extrapulmonary airway bypass in advanced emphysema. *Ann Thorac Surg* LXXXIX, 899-906.
- 24 Choong C.K., Cardoso P.F., Sybrecht G.W. *et al.* (2009) Airway bypass treatment of severe homogeneous emphysema: taking advantage of collateral ventilation. *Thorac Surg Clin* XIX, 239-245.
- 25 Snell G.I., Holsworth L., Borrill Z.L. *et al.* (2003) The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* CXXIV, 1073-1080.
- 26 Yim A.P., Hwang T.M., Lee T.W. *et al.* (2004) Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXXVII, 1564-1573.
- 27 Wan I.Y., Toma T.P., Geddes D.M. *et al.* (2006) Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* CXXIX, 518-526.
- 28 Venuta F., de Giacomo T., Rendina E.A. *et al.* (2005) Bronchoscopic lung volume reduction with one-way valves in patients with heterogeneous emphysema. *Ann Thorac Surg* LXXIX, 411-416.
- 29 de Oliveira H.G., Macedo-Neto A.V., John A.B. *et al.* (2006) Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest* CXXX, 190-199.
- 30 Wood D.E., McKenna R.J. Jr, Yusen R.D. *et al.* (2007) A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXXXIII, 65-73.
- 31 Galluccio G., Lucantoni G. (2010) Bronchoscopic lung volume reduction for pulmonary emphysema: preliminary experience with a new NOVATECH endobronchial silicone one-way valve. *Interact CardioVasc Thorac Surg* XI, 213-215.
- 32 Hopkinson N.S., Toma T.P., Hansell D.M. *et al.* (2005) Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXI, 453-460.

- 33 Toma T.P., Hopkinson N.S., Hillier J. *et al.* (2003) Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* CCCLXI, 931-933.
- 34 Springmeyer S.C., Bolliger C.T., Waddell T.K. *et al.* (2009) Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* XIX, 247-253.
- 35 Ingenito E.P., Berger R.L., Henderson A.C. *et al.* (2003) Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVII, 771-778.
- 36 Iftikhar I.H., McGuire F.R., Musani A.I. (2014) Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *International Journal of COPD* IX, 481-491.
- 37 Hua Liu Meng Xu, Yiqun Xie, Jie Gao, Songshi Ni (2015) Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. *J Thorac Dis* VII (3), 320-328.
- 38 Klooster K., Ten Hacken N.H., Hartman J.E., Kerstjens H.A., van Rikxoort E.M., Slebos D.J. (2015) Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* CCCLXXIII (24), 2325-2335.
- 39 Foglio K., Bianchi L., Bruletti G., Battista L., Pagani M., Ambrosino N. (1999) Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur. Respir. J* XIII, 125-132.
- 40 Valipour A., Burghuber O.C. (2015) An update on the efficacy of endobronchial valve therapy in the management of hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thor Adv Respir Dis* IX (6), 294-301.
- 41 Venuta F., Anile M., Diso D., Carillo C., De Giacomo T., D'Andrilli A., Fraioli F., Rendina E.A., Coloni G.F. (2012) Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* XXXIX, 1084-1089.

# Utilità della fibrobroncoscopia nel processo di svezzamento dalla cannula tracheale del paziente con grave cerebrolesione acquisita: studio osservazionale con gruppo di controllo

*Barbara Binazzi, Francesco Gigliotti, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduzione

Per Grave Cerebrolesione Acquisita (GCA) s'intende un danno cerebrale, dovuto a trauma cranio-encefalico in seguito a incidente stradale o ad altre cause (anossia cerebrale, emorragia, ecc.) tale da determinare una condizione di coma (Glasgow Coma Scale GCS  $\leq 8$  per più di 24 ore) e menomazioni sensoriali, cognitive e/o comportamentali che comportano disabilità grave.

Le persone affette da GCA spesso necessitano di una cannula tracheale a causa della necessità di un prolungato periodo di ventilazione meccanica unita alle alterazioni dello stato di coscienza.

### I.1 La tracheotomia

La tracheotomia è una procedura chirurgica eseguita in anestesia locale o generale finalizzata a posizionare in trachea, a livello dei primi anelli tracheali, una cannula che permetta una ventilazione, assistita o spontanea, prolungata, la rimozione delle secrezioni ed una protezione delle vie aeree. Essa consente una comunicazione diretta tra le vie aeree inferiori e l'ambiente<sup>1</sup>.

L'indicazione al posizionamento della cannula tracheale include il fallimento nello svezzamento dalla ventilazione meccanica, un alterato stato neurologico, un'inabilità nella gestione di eccessive secrezioni e la necessità di by-passare un'ostruzione delle alte vie<sup>2</sup>.

Ancora non ci sono studi ben disegnati che stabiliscano chiare linee guida riguardo il timing della tracheotomia. Alcune tipologie di pazienti, come quelli traumatici piuttosto

\* Barbara Binazzi, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Firenze. Francesco Binazzi, Fondazione Don Carlo Gnocchi, Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

che pazienti complessi, sono quelli che beneficiano di una tracheotomia precoce<sup>3</sup>. Anche nei pazienti che richiedono una prolungata ventilazione meccanica la tracheotomia eseguita precocemente (entro la prima settimana) riduce la durata della ventilazione meccanica e la permanenza in terapia intensiva.

Spesso i pazienti vengono decannulati prima della dimissione dalla terapia intensiva<sup>4,5</sup>, ma molti invece richiedono la tracheostomia per un tempo prolungato dopo la fase acuta per poter gestire le vie aeree, soprattutto a causa di un'inadeguata clearance delle vie aeree<sup>6-8</sup>; altri, come gli stati vegetativi permanenti, richiedono invece la tracheostomia permanente<sup>9</sup>. La presenza della cannula tracheale inoltre facilita il trasferimento del paziente da un'unità di terapia intensiva ad un'unità di minor intensità o in strutture di lungodegenza<sup>10</sup>.

La cannula tracheale, che permette un accesso diretto alle vie aeree per la disostruzione e l'eventuale ventilazione invasiva, per alcuni aspetti facilita il lavoro del team assistenziale, ma presenta una serie di danni secondari a breve e a lungo termine che inducono ad agire e a valutare quanto prima la possibilità della sua rimozione.

Quando abbiamo a che fare con pazienti con cannula tracheale dobbiamo considerare infatti quelle che sono le complicanze, che sono molteplici: complicanze intraoperatorie (sanguinamento, danno alla trachea e laringe, embolia aerea), precoci (ostruzione del tubo, infezioni della cute, enfisema sottocutaneo, dislocazione del tubo) e tardive (granuloma/stenosi tracheale, fistola tracheo-esofagea, fistola tracheo-cutanea, fistola arteria innominata-trachea, decannulazione, scialorrea/aspirazioni)<sup>11-18</sup>. Molte delle complicanze tardive sono difficili da categorizzare e quantificare poiché molti pazienti si perdono al follow-up programmato dopo la dimissione.

Oltre alle complicanze sono da considerare le alterazioni fisiologiche che si hanno dopo tracheotomia: alterazioni nella fisiologia della deglutizione e della respirazione, difficoltà di comunicazione, tosse meno efficace. In particolare le alterazioni della respirazione riguardano un aumento della resistenza al flusso aereo<sup>19</sup> con incremento del lavoro respiratorio.

## 1.2 La decannulazione

La decannulazione è un obiettivo per molti pazienti tracheostomizzati quando non sussistono più le condizioni mediche che necessitavano della tracheotomia. Il processo di svezamento dalla cannula tracheale può necessitare di qualche giorno o settimane. È un processo multifattoriale ed i protocolli possono variare da un setting all'altro.

La letteratura mostra una considerevole diversità nei criteri per la decannulazione. I criteri che generalmente vengono presi in considerazione sono i seguenti<sup>20</sup>: scambi gassosi stabili, assenza di distress, stabilità emodinamica, assenza di febbre o infezioni in atto,  $\text{PaCO}_2 < 60$  mmHg, assenza di delirio o disordini psichiatrici, valutazione endoscopica normale o che rivela una lesione stenotica occupante  $< 30\%$  della via aerea, deglutizione adeguata, espettorazione efficace.

Diverse sono le tecniche usate e possono essere adattate alle esigenze del paziente. Queste includono: riduzione di calibro della cannula, inserimento di cannule fenestrate, utilizzo di tappi, scuffiatura per periodi sostenuti e rapida rimozione della cannula al miglioramento delle condizioni cliniche<sup>21</sup>. Nel caso in cui il paziente non riesca a parlare, abbia stridore o dispnea, o distress respiratorio, è raccomandato un esame endoscopico delle vie aeree, incluse corde vocali e spazio sottoglottico<sup>20</sup>. In uno studio di Law *et al.*<sup>22</sup> il 67% dei pazienti con tracheostomia avevano anomalie (granulomi, tracheomalacia, steno-

si tracheali, disfunzioni delle corde vocali) alla valutazione endoscopica. In uno studio di Richard I *et al.*<sup>23</sup> è stata trovata un'elevata incidenza di stenosi delle vie aeree in pazienti neurologici dopo intubazione e/o tracheotomia.

Pertanto la valutazione endoscopica delle vie aeree, anche se non essenziale prima della decannulazione, può essere di aiuto.

Nella pratica clinica, la decisione della decannulazione spesso viene presa non in base alla valutazione di specifici parametri clinici, ma affidandosi all'opinione dei membri più esperti di un team, con il rischio di effettuare svezzamenti troppo precoci o tardivi che condizionano il recupero dei pazienti stessi.

Oggi lo svezzamento dalla cannula tracheale è un intervento che viene molto spesso eseguito nei reparti di riabilitazione, nell'ottica della progressiva indipendenza da tutti i sistemi di supporto artificiali. La rimozione della tracheocannula è sicuramente un obiettivo primario sia perché permette la ripresa dell'autonomia respiratoria ma soprattutto perché riduce il rischio di complicanze (infezioni, sanguinamenti, stenosi, fistole) che sono correlate al suo prolungato mantenimento<sup>24</sup>.

La gestione della cannula tracheostomica rappresenta uno dei punti critici nel trattamento del grave cerebroleso ed è strettamente connessa con la valutazione ed il trattamento della disfagia. La valutazione, diagnosi e trattamento dei deficit di deglutizione vanno quindi effettuati al fine di contenere al minimo rischio lo sviluppo di complicanze polmonari e nutrizionali<sup>25</sup>.

Nonostante l'importanza di questo obiettivo terapeutico, non sono presenti in letteratura molti lavori riguardanti l'argomento<sup>25</sup>. Infatti solo pochi studi, la maggior parte dei quali non risulta specifico per pazienti con esiti di GCA, individuano i criteri utili al fine dello svezzamento.

Inoltre nelle pubblicazioni scientifiche diverso peso viene attribuito alle alterazioni della coscienza; molteplici studi non focalizzati sulla grave cerebrolesione acquisita riportano come criterio indispensabile per il decannulamento la presenza di buona responsività del paziente che ovviamente nella grave cerebrolesione spesso è alterata. La decannulazione è possibile anche in casi selezionati di pazienti in stato vegetativo o di minima coscienza dopo la verifica della presenza di tosse efficace e deglutizione spontanea<sup>26</sup>.

Dall'analisi della letteratura i criteri che vengono considerati nel processo di svezzamento sono i seguenti: abilità a mantenere la cannula tappata (100%), presenza di una tosse efficace (100%), pervietà delle vie aeree superiori (83%), presenza di secrezioni contenute (83%), assenza di disfagia (83%), saturazione ossiemoglobinica nei range di normalità (58%), livello di coscienza adeguato (50%) e stabilità clinica e neurologica (33%).

L'approccio di un team per lo svezzamento dalla cannula tracheale può condurre ad una ridotta percentuale di complicanze<sup>27</sup> e ad una minor permanenza della cannula<sup>28,29</sup>.

## 2. Scopo dello studio

In questo studio osservazionale siamo andati a comparare i risultati del processo di svezzamento dalla cannula tracheale nei pazienti affetti da gravi cerebrolesioni acquisite afferenti a due diversi reparti di riabilitazione ad elevata intensità, per valutare se l'utilizzo sistematico che veniva fatto in uno dei due reparti della broncoscopia ogni qualvolta il protocollo di svezzamento dalla cannula non poteva procedere, rispetto al non utilizzo, potesse portare ad un maggior successo nella decannulazione e ad una riduzione del tempo di permanenza della cannula tracheale.

### 3. Materiali e metodi

Abbiamo valutato 196 pazienti affetti da grave cerebrolesione acquisita ricoverati da settembre 2012 a settembre 2016 nel reparto di riabilitazione ad elevata intensità della Fondazione Don Gnocchi di Firenze e 68 pazienti (gruppo di controllo) affetti da grave cerebrolesione acquisita ricoverati da luglio 2015 a settembre 2016 nel reparto di riabilitazione ad elevata intensità della Fondazione Don Gnocchi di La Spezia.

I pazienti venivano ricoverati nei reparti di riabilitazione provenienti da unità di terapia intensiva, dove erano stati sottoposti a tracheotomia, o subintensiva, e si presentavano stabili dal punto di vista clinico, emodinamico e metabolico, non sottoposti a sedazione ed in respiro spontaneo mantenevano buoni scambi gassosi in aria ambiente o con bassi flussi di ossigeno.

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 SIMFER<sup>30,31</sup>.

La fibrobroncoscopia veniva eseguita al primo cambio della cannula tracheale ed alla rimozione della cannula in entrambi i Centri; nel Centro di Firenze inoltre il ricorso alla fibrobroncoscopia avveniva ogniqualvolta vi era un fallimento delle prove eseguite seguendo il protocollo SIMFER al fine di individuarne la possibile causa ed indirizzare la terapia.

L'indicazione alla decannulazione veniva data dal team multidisciplinare (neurologo, pneumologo/otorinolaringoiatra e logopedista).

#### 3.1 Protocollo SIMFER

La decisione di procedere alla rimozione della cannula tracheostomica è condizionata dalle condizioni cliniche generali, dallo stato di coscienza e dal livello di autonomia ventilatoria e di capacità di gestire le secrezioni, dall'alterazione della funzione deglutitoria e dal setting assistenziale alla dimissione.

I prerequisiti clinici indispensabili ad intraprendere un percorso di decannulazione della persona con GCA, indipendentemente dal tipo di cannula in uso, prevedono i criteri clinici di stabilità:

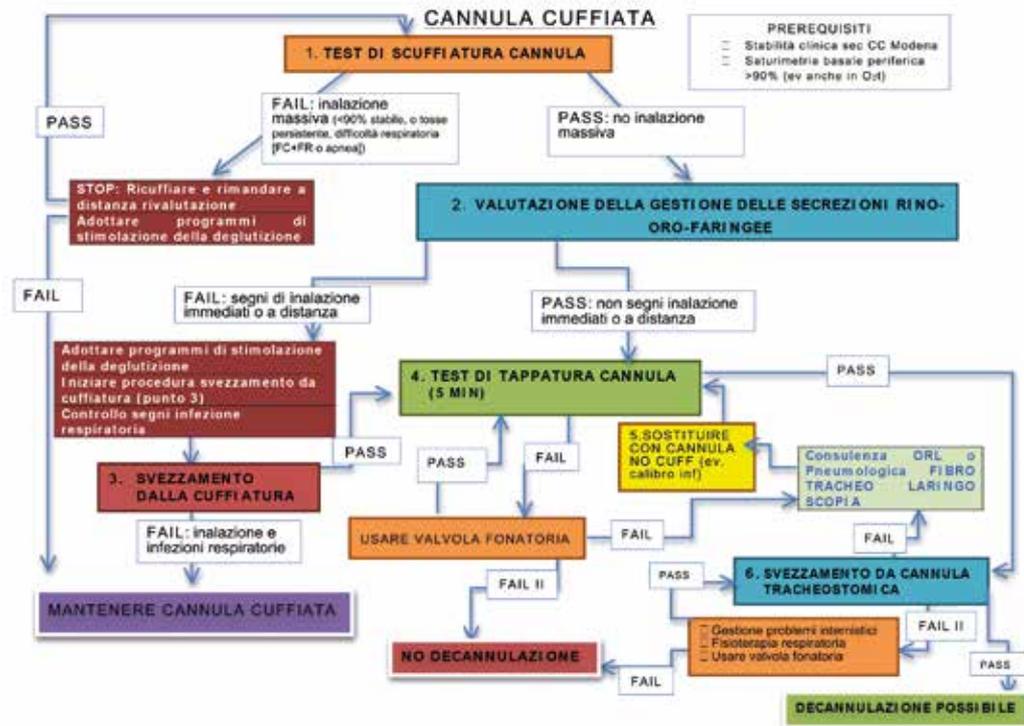
- stabilità cardio-circolatoria senza necessità di monitoraggio continuo cardio-respiratorio;
- respiro spontaneo da più di 48 ore (anche se in ossigenoterapia);
- non insufficienza acuta d'organo;
- assenza di stato settico;
- assenza d'indicazioni prioritarie a interventi di neurochirurgia, chirurgia generale e/o ortopedica.

Una volta verificata la sussistenza dei prerequisiti clinici descritti, il protocollo prevede due algoritmi decisionali per assistere il team riabilitativo nella decisione circa la possibilità o impossibilità di procedere a una decannulazione della persona con GCA. Il primo algoritmo riguarda il paziente che giunge in reparto con la cannula tracheale cuffiata, il secondo riguarda il paziente che giunge con cannula tracheale scuffiata. Nelle figura 1 è rappresentato lo schema del primo algoritmo. I passaggi fondamentali prevedono:

1. *Test di scuffiatura della cannula*, per valutare fenomeni di inalazione massiva delle secrezioni; se si verificano questi ultimi si dovrà procedere alla ricuffiatura immediata della cannula rimandando a distanza la ripetizione del test, meglio se dopo aver eseguito

- programmi di stimolazione della deglutizione. Nel caso in cui non si manifestino segni d'inalazione massiva si potrà procedere.
2. *Valutazione della gestione delle secrezioni rino-oro-faringee* attraverso la loro marcatura con blu di metilene; in caso di test negativo con buona gestione delle secrezioni il paziente viene mantenuto scuffiato e successivamente potrà essere eseguito il test di tappatura della cannula tracheostomica. Nel caso di segni di inalazione immediata o a distanza dovranno essere intrapresi programmi di stimolazione della deglutizione e monitoraggio delle infezioni respiratorie.
  3. *Test di tappatura della cannula*, che prevede la valutazione della chiusura della cannula tracheale con tappo per almeno 5 minuti; se tollerata prosegue il programma di svezzamento, altrimenti viene eseguito il test di tappatura con valvola fonatoria anche questo per 5 minuti. Se tollerato si prosegue al ricondizionamento alla chiusura della cannula usando la valvola fonatoria per tempi crescenti. Nel caso in cui la valvola fonatoria non sia tollerata per i primi 5 minuti e/o nel caso in cui alla tappatura si manifestano segni di distress respiratorio viene eseguita una fibro-tracheo-laringoscopia per la sostituzione della cannula con una di calibro inferiore e/o per l'individuazione di ostruzioni da granulomi, stenosi, malacia ecc. al fine di indirizzarne il trattamento (medico o chirurgico).

Figura 1 – Algoritmo decisionale per la decannulazione del paziente con grave cerebrolesione acquisita con cannula cuffiata (Protocollo SIMFER30).



Il secondo algoritmo non prevede, ovviamente, il test di scuffiatura della cannula. I restanti passaggi risultano sovrapponibili.

### 3.2 Analisi statistica

Per analizzare le differenze per le variabili continue è stato utilizzato il test t di Student per campioni indipendenti. Per confrontare i sottogruppi è stata utilizzata l'analisi della varianza (ANOVA) ed in caso di significatività è stato effettuata un'analisi Post-hoc, con il test di Scheffe per le comparazioni multiple.

L'effetto delle singole variabili considerate sull'outcome 'rimozione cannula' è stato valutato mediante l'analisi multivariata.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software STATA 12 (Stata Corporation, College Station, TX, USA) ed il livello di significatività è stato considerato per  $p < 0,05$ . I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard (DS).

### 4. Risultati

Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono rappresentate in tabella 1. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata tra il Centro di Firenze e quello di La Spezia per quanto riguarda rispettivamente l'età media ( $62\pm 14$  vs  $58\pm 17$ ,  $p = 0,10$ ), il punteggio all'ingresso alla scala di Glasgow ( $9\pm 3$  vs  $9\pm 4$ ,  $p = 0,65$ ), l'eziologia (traumatica 30% vs 28%, postanossica 18% vs 21%, postraumatica 50% vs 51%,  $p = 0,73$ ), i giorni dall'evento al ricovero ( $68\pm 89$  vs  $60\pm 61$ ,  $p = 0,48$ ) ed i giorni dal confezionamento della tracheotomia al ricovero ( $55\pm 72$  vs  $41\pm 49$ ,  $p = 0,15$ ). Unica differenza statisticamente significativa è risultata la durata della degenza, più lunga nel Centro di Firenze rispetto a quello di La Spezia (rispettivamente  $148\pm 91$  vs  $101\pm 89$ ,  $p = 0,0004$ ).

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti ricoverati presso la Fondazione Don Gnocchi (FDG) di Firenze (FI) e di La Spezia (SP).

	FDG FI	FDG SP	p
<b>N. soggetti</b>	196	68	
<b>Sesso (M/F)</b>	125/71	35/33	
<b>Età</b>	$62\pm 14$	$58\pm 17$	0,10
<b>GCS ingresso</b>	$9\pm 3$	$9\pm 4$	0,65
<b>Eziologia</b>			
Traumatica	59 (30%)	19 (28%)	0,73
Postanossica	36 (18%)	14 (21%)	
Vascolare	98 (50%)	35 (51%)	
Altro	3 (2%)		
<b>Giorni dall'evento al ricovero</b>	$68\pm 89$	$60\pm 61$	0,48
<b>Giorni dalla tracheotomia al ricovero</b>	$55\pm 72$	$41\pm 49$	0,15
<b>Durata del ricovero</b>	$148\pm 91$	$101\pm 89$	<b>0.0004</b>

Note: I dati sono riportati come media  $\pm$  deviazione standard e valori percentuali (in parentesi).

Il numero di fibrobroncoscopie eseguite nei due Centri è risultato significativamente diverso: nel Centro di Firenze sono state eseguite una media di  $2.55\pm 1.61$  fibrobroncoscopie per paziente, mentre nel Centro di La Spezia  $1.48\pm 0.54$ ,  $p = 0,0000$  (Fig. 2). Le valu-

tazioni endoscopiche eseguite hanno permesso di individuare un'elevata percentuale di complicanze della tracheotomia nel Centro di Firenze rispetto al Centro di La Spezia (Tab. 2): edema (53% vs 0%,  $p = 0,000$ ), granuloma (62% vs 4%,  $p = 0,000$ ), rottura anello tracheale (8% vs 0%,  $p = 0,000$ ) e malacia (15% vs 0%,  $p = 0,000$ ).

Figura 2 – Numero medio di fibrobroncoscopie eseguite per paziente nei due centri (istogramma blu: fondazione Don Gnocchi di Firenze; istogramma rosso: Fondazione Don Gnocchi di La Spezia).

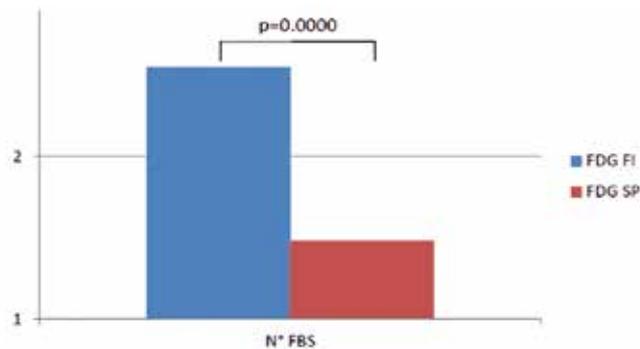


Tabella 2 – Complicanze tracheotomia alla prima broncoscopia.

	FDG FI (N 196)	FDG SP (N 68)	p
<b>Edema</b>	103 (53%)	0	<b>0,000</b>
<b>Granuloma</b>	121 (62%)	3 (4%)	<b>0,000</b>
<b>Rottura anello tracheale</b>	16 (8%)	0	<b>0,01</b>
<b>Malacia</b>	30 (15%)	0	<b>0,000</b>

Note: I dati sono riportati come media±deviazione standard e valori percentuali (in parentesi).

Dopo applicazione del protocollo SIMFER di svezzamento dalla cannula tracheale sotto guida fibrobroncoscopia è stata rimossa la cannula in una percentuale significativamente maggiore di pazienti nel Centro di Firenze (120 pazienti, pari al 61% vs 31 pazienti, pari al 46%,  $p = 0,03$ ). Nel 39% dei pazienti del Centro di Firenze e nel 54% dei pazienti del Centro di La Spezia in cui non è stato possibile rimuovere la cannula abbiamo valutato le cause della mancata rimozione che sono rappresentate in figura 3. Dall'analisi statistica non sono emerse differenze significative tra i due centri, eccetto che per l'inadeguato livello di coscienza, che compare quale causa di mancata rimozione solo nel Centro di Firenze, e che per le infezioni polmonari, che compaiono solo nel Centro di La Spezia.

Andando ad analizzare le caratteristiche demografiche e cliniche dei soli pazienti che avevano rimosso la cannula tracheale rispetto a quelli che non l'avevano rimossa (Tab. 3) abbiamo trovato che nel Centro di Firenze i primi erano caratterizzati da un'età più giovane ( $60 \pm 15$  vs  $65 \pm 13$ ,  $p = 0,005$ ), un punteggio all'ingresso maggiore alla scala di Glasgow ( $10 \pm 3$  vs  $7 \pm 3$ ,  $p = 0,000$ ), un numero minore di giorni trascorsi dall'evento al ricovero ( $52 \pm 37$  vs  $95 \pm 133$ ,  $p = 0,001$ ) ed un numero inferiore di giorni trascorsi dal confezionamento della cannula tracheale al ricovero ( $47 \pm 62$  vs  $68 \pm 87$ ,  $p = 0,05$ ); mentre nel Centro di La Spezia la differenza significativa riguardava solo il punteggio alla scala di Glasgow all'ingresso risultato maggiore ( $10 \pm 4$  vs  $8 \pm 3$ ,  $p = 0,03$ ).

Figura 3 – Cause di mancato svezzamento dalla cannula tracheale espresse in percentuale nei due centri (istogramma blu: Fondazione Don Gnocchi di Firenze; istogramma rosso).

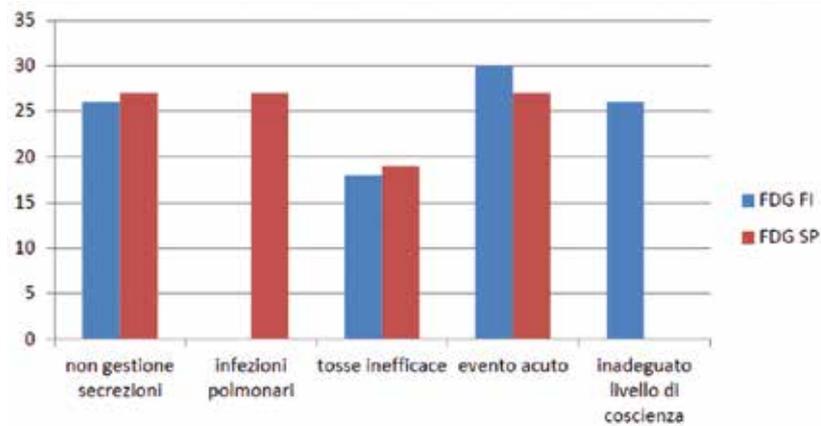


Tabella 3 – Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti suddivisi tra decannulati e non decannulati.

	FDG FI (N 196)			FDG SP (N 68)		
	Decannulati	Non decannulati	p	Decannulati	Non decannulati	p
<b>N. soggetti</b>	120 (61%)	76 (39%)		31 (46%)	37 (54%)	
<b>Sesso (M/F)</b>	83/37	42/34		18/13	17/20	
<b>Età</b>	60±15	65±13	<b>0,005</b>	57±19	59±15	0,70
<b>GCS ingresso</b>	10±3	7±3	<b>0,000</b>	10±4	8±3	<b>0,03</b>
<b>Eziologia</b>						
<b>Traumatica</b>	41 (69%)	18 (31%)	0,08	10 (53%)	9 (47%)	0,40
<b>Postanossica</b>	17 (47%)	19 (53%)		4 (29%)	10 (71%)	
<b>Vascolare</b>	61 (63%)	37 (37%)		17 (49%)	18 (51%)	
<b>Altro</b>	1 (33%)	2 (67%)				
<b>Giorni dall'evento al ricovero</b>	52±37	95±133	<b>0,001</b>	73±82	49±34	0,11
<b>Giorni dalla tracheotomia al ricovero</b>	47±62	68±87	<b>0,05</b>	49±63	33±32	0,19
<b>Giorni dall'ingresso alla rimozione</b>	59±58			55±54		
<b>Durata del ricovero</b>	153±97	140±80	0,42	136±99	70±66	<b>0,002</b>

Note: I dati sono riportati come media±deviazione standard e valori percentuali (in parentesi).

Dall'analisi multivariata di tutti questi fattori considerati, compreso il numero di broncoscopie, emerge che la rimozione della cannula è associata ad un maggior punteggio alla Scala di Glasgow ( $p = 0,01$ ) e ad un numero di giorni trascorsi dall'evento al ricovero minore ( $p = 0,04$ ).

Andando a confrontare le caratteristiche dei pazienti che hanno rimosso la cannula nei due centri (Tab. 4) è emersa una differenza significativa solo per quanto riguarda i giorni trascorsi dall'evento al ricovero: la durata di malattia al momento del ricovero nei pazienti del Centro di Firenze era significativamente inferiore ( $52 \pm 37$  vs  $73 \pm 82$ ,  $p = 0,03$ ).

Tabella 4

	FDG FI	FDG SP	p
<b>N. soggetti</b>	120 (61%)	31 (46%)	<b>0,03</b>
<b>Sesso (M/F)</b>	83/37	18/13	
<b>Età</b>	60 $\pm$ 15	57 $\pm$ 19	0,87
<b>GCS ingresso</b>	10 $\pm$ 3	10 $\pm$ 4	0,97
<b>Eziologia</b>			
<b>Traumatica</b>	41 (69%)	10 (53%)	0,96
<b>Postanossica</b>	17 (47%)	4 (29%)	
<b>Vascolare</b>	61 (63%)	17 (49%)	
<b>Altro</b>	2 (67%)		
<b>Giorni dall'evento al ricovero</b>	52 $\pm$ 37	73 $\pm$ 82	<b>0,03</b>
<b>Giorni dalla tracheotomia al ricovero</b>	47 $\pm$ 62	49 $\pm$ 63	0,87
<b>Giorni dall'ingresso alla rimozione</b>	59 $\pm$ 58	55 $\pm$ 54	0,79
<b>Durata del ricovero</b>	153 $\pm$ 97	136 $\pm$ 99	0,42

Note: I dati sono riportati come media $\pm$ deviazione standard e valori percentuali (in parentesi).

Nel Centro di Firenze non abbiamo avuto eventi avversi dopo la decannulazione e nessuno ha avuto la necessità di riposizionare la cannula tracheale; nel Centro di La Spezia un solo paziente ha dovuto riposizionare la cannula tracheale per un episodio di *ab ingestis*.

## 5. Discussione

Il presente studio è stato condotto su due campioni di pazienti affetti da GCA, sovrapponibili per caratteristiche demografiche e cliniche, afferenti a due Centri di Riabilitazione ad elevata intensità. In letteratura solo pochi studi riguardanti la gestione della cannula tracheostomica risultano specifici per pazienti con esiti di GCA.

Abbiamo visto come nei nostri pazienti la decannulazione avvenisse dopo circa 57 giorni dall'ammissione e dopo una media di 100 giorni dal confezionamento della tracheotomia. La permanenza in sede della cannula tracheostomica per tempi così lunghi rende il ricorso alla fibrobroncoscopia necessario per l'elevata presenza delle complicanze<sup>11-18</sup>; a conferma di tale affermazione nel nostro studio nel 70% dei pazienti del Centro di Firenze sono state evidenziate complicanze (edema, granulomi, rottura anelli tracheali, malacia) all'esame endoscopico. Tali complicanze sono state trattate con terapia conservativa (sostituzione della cannula tracheale con una di calibro inferiore e senza fenestrazione, e/o terapia medica), o con laser-terapia, portando al successo nella decannulazione. In con-

trasto con i dati della letteratura nel Centro di La Spezia i pazienti privi di complicanze all'esame endoscopico sono risultati essere il 96%. La discrepanza tra i valori dei due centri necessita sicuramente di un'analisi più approfondita dei fattori che possono contribuire all'insorgenza di complicanze post tracheotomia (tecnica utilizzata, modello di cannula posizionata, presenza o meno della fenestrazione); da una prima analisi nel Centro di La Spezia la totalità dei pazienti presentava all'ingresso una cannula priva di fenestrazione, mentre nel Centro di Firenze le cannule fenestrate erano presenti nel 59% dei pazienti. Altro fattore che può contribuire alla discrepanza nel riscontro all'esame endoscopico delle complicanze della tracheotomia tra i due Centri è che gli esami sono stati eseguiti da operatori diversi e con diverse specialità. D'altra parte pur avendo descritto meno complicanze vi è stata una minor percentuale di successo nella decannulazione il che fa ipotizzare che lo svezzamento non sia riuscito per complicanze non riconosciute, anche per il minor utilizzo della broncoscopia.

L'associazione significativa tra il successo nella rimozione della cannula tracheale ed il punteggio maggiore alla Scala di Glasgow è in linea con i risultati dello studio di Zanata *et al.*<sup>32</sup> condotto su pazienti con grave cerebrolesione post-traumatica in cui era stata trovata una correlazione significativa tra il livello di coscienza e la decannulazione.

Nel presente studio abbiamo trovato una percentuale significativamente diversa tra i due Centri nella percentuale di pazienti che arrivano alla rimozione della cannula tracheale. Il dato riferito al Centro di Firenze (61%) è in accordo con quello del lavoro di Zanata *et al.*<sup>32</sup>, mentre la percentuale significativamente più bassa (46%) del Centro di La Spezia necessita sicuramente di un'analisi più accurata dei motivi che possano aver contribuito a tale risultato. L'esame fibrobroncoscopico in più per paziente che in media veniva eseguito nel Centro di Firenze permetteva non solo di riscontrare le complicanze della tracheotomia, che comunque non risultano essere causa di mancata decannulazione, ma anche di individuare quelle alterazioni fisiologiche che si hanno per la presenza della cannula e le possibili soluzioni; ad esempio, una cannula di piccolo calibro rispetto al lume tracheale può essere causa di frequenti inalazioni con riacutizzazioni respiratorie per la mancata tenuta della cuffia, e, di contro, una cannula che occupa gran parte del lume tracheale può essere causa di fallimento del test di tappatura per l'aumento delle resistenze al flusso aereo: la sostituzione di questa con una di calibro inferiore permette di proseguire nel processo di svezzamento.

I limiti dello studio includono la natura retrospettiva, il ridotto campione numerico del gruppo di controllo, e gli operatori diversi tra i due Centri che hanno eseguito le fibrobroncoscopie.

## 6. Conclusione

La significativa differenza nella percentuale di pazienti svezzati dalla cannula tracheale tra i due gruppi studiati ed il più alto numero di esami endoscopici effettuati per paziente nel centro con la percentuale di svezzamento maggiore può far presumere il ricorso alla broncoscopia fondamentale ai fini di un maggior successo nella rimozione della cannula tracheale.

Tale affermazione potrà essere verificata attraverso la progettazione di uno studio prospettico nel Centro di La Spezia dove l'introduzione della fibrobroncoscopia all'interno del reparto ed il suo utilizzo sistematico potrebbe portare ad un aumento della percentuale di pazienti a cui viene rimossa la cannula tracheale.

**Bibliografia**

- 1 Nava N. *et al.* (2002) Nursing of tracheostomy. *Minerva Anesthesiol* LXVIII, 463-469.
- 2 Frutos-Vivar F. *et al.* (2005) Outcome of mechanically ventilated patients who require a tracheostomy. *Crit Care Med* XXXIII, 290-298.
- 3 De Leyn P. *et al.* (2007) Tracheotomy: clinical review and guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* XXXII, 412-421.
- 4 Engoren M. *et al.* (2004) Hospital and long-term outcome after tracheostomy for respiratory failure. *Chest* CXXV, 220-227.
- 5 Stelfox H.T. *et al.* (2008) Determinants of tracheostomy decannulation: an international survey. *Crit Care* XII, R26.
- 6 Haines S. *et al.* (2001) Providing continuity of care for patients transferred from ICU. *Prof Nurse* XVII, 17-21.
- 7 Barnett M. (2005) Tracheostomy management and care. *J of Community Nursing* XIX, 4-8.
- 8 Barnett M. (2008) A practical guide to the management of a tracheostomy. *J of Community Nursing* XXII, 24-26.
- 9 Garner J.M. *et al.* (2007) Adult outpatient tracheostomy care: practices and perspectives. *Otolaryngol Head and Neck Surg* CXXXVI, 301-306.
- 10 O'Connor H.H. e White A.C. (2010) Tracheostomy decannulation. *Respir Care* LV, 1076-1081.
- 11 Heffner J.E. *et al.* (1986) Tracheostomy in intensive care unit. Part 1: indications technique, and management. *Chest* XC, 269-274.
- 12 Dulguerov P., Gysin C., Perneger T.V., Chevrolet J.C. (1999) Percutaneous or surgical tracheostomy: a meta-analysis *Crit Care Med* XXVII (8), August, 1617-1625.
- 13 Freeman B.D. *et al.* (2000) A meta-analysis of prospective trials comparing percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill patients. *Chest* CXVIII, 1412-1418.
- 14 Norwood S. *et al.* (2000) Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg* CCXXXII, 233-241.
- 15 Epstein S.K. (2005) Late complications of tracheostomy. *Respir Care* L, 542-549.
- 16 Ridley R.W., Zwischenberger J.B. (2006) Tracheoinnominate fistula: surgical management of an iatrogenic disaster. *J Laryngol Otol* CXX, 676-680.
- 17 Díaz-Regañón G. *et al.* (2008) Safety and complications of percutaneous tracheostomy in a cohort of 800 mixed ICU patients. *Anaesthesia* LXIII, 1198-1203.
- 18 Lagambina S. *et al.* (2011) Tracheostomy care: a clinician's guide. *Hosp Pract* (1995) XXXIX, 161-167.
- 19 Cavo J. *et al.* (1973) Flow resistance in tracheostomy tubes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* LXXXII, 827-830.
- 20 Christopher K.L. (2005) Tracheostomy decannulation. *Respir Care* L, 538-541.
- 21 Choate K. *et al.* (2009) Tracheostomy decannulation failure rate following critical illness: a prospective descriptive study. *Aust Crit Care* XXII, 8-15.
- 22 Law J.H. *et al.* (1993) Increased frequency of obstructive airway abnormalities with longterm tracheostomy. *Chest* CIV, 136-138.
- 23 Richard I. *et al.* (1996) Laryngotracheal stenosis after intubation or tracheostomy in patients with neurological disease. *Arch Phys Med Rehabil* LXXVII, 493-496.
- 24 Karen O. *et al.* (2001) Tracheostomy in severe TBI patients: sequelae e relation to vocational outcome. *Brain Inj* XV, 531-536.
- 25 SIMFER (2011) 3<sup>a</sup> Consensus Conference: Buona pratica clinica nella riabilitazione ospedaliera delle persone con gravi cerebrolesioni acquisite.
- 26 Shreeharsha M. *et al.* (2015) Tracheostomy decannulation: when and how? *Research in Otolaryngology* IV, 1-6.

- 27 Norwood M. *et al.* (2004) Evaluation of the role of a specialist tracheostomy service. From critical care to outreach and beyond. *Postgrad Med J* LXXX, 478-480.
- 28 Frank U. *et al.* (2007) Dysphagic patients with tracheotomies: a multidisciplinary approach to treatment and decannulation management. *Dysphagia* XXII, 20-29.
- 29 Tobin A.E. e Santamaria J.D. (2008) An intensivist-led tracheostomy review team is associated with shorter decannulation time and length of stay: a prospective cohort study. *Crit Care* XII, R48.
- 30 Bargellesi S. *et al.* (2013) La gestione della cannula tracheostomica nelle persone con GCA: consenso a un protocollo condiviso. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa – MR* XXVII, 9-16.
- 31 Bargellesi S. (2013) Dichiarazione di consenso: gestione della cannula tracheostomica negli adulti e nei bambini. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa* XXVII, 17-22.
- 32 Zanata I.L. *et al.* (2014) Tracheal Decannulation Protocol in Patients Affected by TBI. *Int Arch Otorhinolaryngol* XVIII, 108-114.

# La Competence dell'Anestesista Rianimatore in fibrobroncoscopia

Laura Falsini, Lorenzo Corbetta\*

## I. Introduzione

L'endoscopia toracica ha avuto, negli ultimi anni, un rapido sviluppo grazie alla disponibilità di nuovi strumenti per l'ispezione dell'albero tracheo-bronchiale e allo sviluppo di nuove procedure interventistiche per la diagnosi e per il trattamento delle lesioni bronco-polmonari.

Soprattutto la broncoscopia flessibile si è affermata come pratica indispensabile per risolvere situazioni critiche che, sempre più spesso, si verificano nella pratica clinica delle terapie intensive, subintensive pneumologiche, nelle sale operatorie e nei dipartimenti di urgenza-emergenza.

In tale ottica è necessaria una sempre maggiore collaborazione tra pneumologi interventisti ed anestesisti-rianimatori e, soprattutto, per questi ultimi si è palesata la necessità di acquisire conoscenze e competenze di broncoscopia flessibile.

Per tale motivo, nella revisione del 2015 dell'Ordinamento Didattico delle scuole di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione Italiane, è stata prevista l'acquisizione di competenze base in broncoscopia flessibile.

Un altro grande problema è quello della modalità didattica.

Fino ad ora la maggior parte dell'insegnamento si è basato su tecniche quali: lezioni frontali e schemi di apprendimento del tipo *see one, do one, teach one*, caratterizzate dalla scarsa esperienza pratica e quindi insoddisfacenti nella formazione dei professionisti.

Sarebbe, quindi, auspicabile un passaggio graduale dalla teoria alla pratica utilizzando nuove metodologie didattiche come le *live sessions* e la simulazione per fornire una formazione più adeguata alle attuali necessità di miglioramento della competenza e indirizzata all'aggiornamento dei professionisti.

\* Laura Falsini, Azienda Usl 8 di Arezzo. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

## 2. Indicazioni alla fibrobroncoscopia in Anestesia e Rianimazione

Le indicazioni all'esecuzione degli esami endoscopici in Anestesia e Rianimazione si possono suddividere in procedure a scopo diagnostico e a scopo terapeutico.

Tra le indicazioni 'diagnostiche' vengono comprese:

- controllo del corretto posizionamento del tubo tracheale (chirurgia toracica);
- diagnostica nella patologia infettiva;
- emottisi;
- atelettasia;
- trauma toracico: pneumotorace, enfisema sottocutaneo;
- quadri radiologici patologici.

Tra le indicazioni 'terapeutiche' vengono comprese:

- ripristino della pervietà bronchiale mediante rimozione di tappi di muco, coaguli, corpi estranei;
- emottisi;
- gestione delle vie aeree difficili in pazienti con difficoltà di intubazione (traumi rachide cervicale, traumi maxillo-facciali, obesi, OSAS, pazienti con score predittivi di intubazione e ventilazione difficile);
- assistenza endoscopica per l'esecuzione di tracheotomia percutanea;
- rimozione/sostituzione di cannule tracheostomiche.

La maggior parte delle procedure endoscopiche in area critica vengono eseguite con broncoscopio flessibile, lasciando l'utilizzo del broncoscopio rigido in mani ultraspecialistiche come quelle dello pneumologo interventista<sup>1</sup>.

Vediamo più in dettaglio alcune di queste indicazioni.

### 2.1 Diagnostica delle patologie infettive

Le infezioni respiratorie nel paziente critico e/o immunocompromesso rappresentano una condizione patologica in cui l'utilizzo della broncoscopia flessibile a scopo diagnostico, mediante esecuzione di BAL e/o PSB, è diventato fondamentale sia per confermare una eziologia infettiva, sia per escluderla.

Nel paziente critico, ventilato invasivamente, la comparsa di febbre e alterazioni radiologiche del torace possono essere determinate da cause infettive e non infettive, dunque si rende necessario identificare l'esatta eziologia per evitare trattamenti ingiustificati.

Viceversa, in considerazione del fatto che il trattamento antibiotico tempestivo migliora l'outcome dei pazienti con polmonite associata alla ventilazione (VAP), la diagnosi precoce rimane l'obiettivo fondamentale da perseguire.

La diagnosi di VAP si basa sull'evidenza, nel paziente ventilato, di reperti radiologici e clinici (febbre, leucocitosi, secrezioni puruloidi), associati all'isolamento dell'agente causale. La determinazione dell'agente eziologico può essere ottenuta con modalità di tipo 'non-invasivo' (esame dell'espettorato) mediante colture di *tipo qualitativo* oppure con approccio 'invasivo', effettuando il campionamento di materiale delle basse vie aeree con metodica non broncoscopica (aspirato endotracheale ETA) o broncoscopica (BAL, PSB), dove l'agente eziologico viene individuato mediante colture *quantitative*.

Nelle linee guida ATS/IDSA del 2016 sulla gestione dei pazienti adulti con HAP (Hospital Acquired Pneumonia) e VAP (Ventilator Associated Pneumonia) si conferma quanto già espresso nel documento pubblicato nel 2005.

Quindi, per quanto riguarda la diagnostica delle HAP e VAP, le linee guida si esprimono dicendo che «non c'è evidenza che il campionamento microbiologico invasivo (BAL, PSB) con colture quantitative migliori l'outcome clinico quando comparato con il campionamento invasivo non broncoscopico (ETA) mediante colture semiquantitative o quantitative».

Per questo motivo il *campionamento invasivo non broncoscopico con colture semiquantitative* è la tecnica di prelievo microbiologico raccomandata dal panel di esperti.

Il campionamento invasivo con colture *quantitative* potrebbe avere una maggiore utilità per la sospensione dell'antibiotico terapia quando la crescita batterica risulti inferiore al valore soglia di  $10^3$  CFU/ml per il PSB e  $10^4$  per il BAL o per un approfondimento diagnostico in quelle polmoniti a lenta risoluzione<sup>3</sup>.

Tornando alle metodiche di campionamento broncoscopico, le principali sono il brushing protetto (PSB) e il lavaggio broncoalveolare (BAL) (Tab. 1).

Il PSB permette di ridurre il rischio di contaminazione orofaringea legata al passaggio dello strumento attraverso le prime vie aeree.

È dotato di una sensibilità pari all'89%, una specificità del 94% ed un cut-off di positività pari a  $10^3$  CFU/ml.

Il PSB è, però, utilizzabile solo in caso di patologia infettiva localizzata potendo campionare solo un'area polmonare limitata ed i cateteri utilizzati sono costosi.

La metodica di gran lunga più utilizzata è il BAL, sia per il suo basso costo, sia perché permette il recupero di componenti, cellulari e non, da una vasta area alveolare, fornendo informazioni a carattere citologico utili per la diagnosi differenziale delle VAP da patologie non infettive come: pneumopatie interstiziali, da farmaci, emorragie alveolari ecc.

Valori soglia di germi isolati superiori a  $10^4$  CFU/ml sono considerati patologici<sup>1,3</sup>.

Tabella 1 – Vantaggi e svantaggi del brushing protetto vs BAL.

	PSB	BAL
Contaminazione del prelievo	Scarsa	Sì
Compliance del paziente	+/-	+/-
Indagini microbiologiche	Solo batteri	Complete
Diagnosi di altre patologie	No	Sì
Tempo di esecuzione	2 min.	5-10 min.
Effetti collaterali	Scarsi	Ipossiemia
Costi	Elevati	Bassi

## 2.2 Atelettasia

La presenza di atelettasia polmonare rappresenta una delle indicazioni più frequenti per la fibrobroncoscopia in rianimazione.

Le cause di atelettasia possono essere varie: tappi di muco, coaguli, corpi estranei.

La broncoscopia viene eseguita allo scopo di fare una diagnosi precisa e ripristinare la pervietà bronchiale rimuovendo la causa<sup>1</sup>.

### 2.3 Emottisi

L'emottisi, cioè l'emissione di sangue proveniente dall'albero tracheo-bronchiale e/o dal parenchima polmonare, rappresenta una indicazione alla broncoscopia in terapia intensiva, sia a scopo diagnostico che terapeutico.

Il paziente critico, specie se sottoposto ad intubazione tracheale, presenta un maggior rischio di sanguinamento a causa della terapia anticoagulante somministrata, delle aspirazioni tracheali alla cieca, di malattie infettive polmonari ecc.

L'esame broncoscopico permette di fare diagnosi di causa, di sede e di fare terapia nei casi di sanguinamento endoluminale.

L'esame dovrebbe essere eseguito entro 48 ore dall'episodio di emottisi e comunque dopo esecuzione di imaging toracico mediante TC torace con e senza mdc, salvo situazioni di emergenza/urgenza.

Se il sanguinamento è di entità lieve, manovre quali l'instillazione di soluzione fisiologica fredda da sola o con l'aggiunta di adrenalina (1:10000, max 3 ml), di acido tranexamico, l'applicazione topica di trombina, il posizionamento del paziente in decubito laterale sul lato del sanguinamento e/o il tamponamento meccanico mediante catetere di Fogarty (4-7 Fr), introdotto attraverso il canale operativo del fibrobroncoscopio sono manovre, spesso, sufficienti.

Se il sanguinamento è massivo, invece, è preferibile utilizzare il broncoscopio rigido, sia per la possibilità di gestire le vie aeree del paziente, sia perché attraverso il canale operativo si possono effettuare manovre atte ad arrestare il sanguinamento in caso di *lesioni endoluminali* sanguinate (aspirazione, Nd-YAG laser, elettrocauterizzazione, crioterapia, argon plasma, tamponamento con palloncino di Fogarty ecc).

Se il broncoscopio rigido non è disponibile occorre assicurare le vie aeree del paziente mediante intubazione tracheale con tubo sufficientemente grande da permettere l'aspirazione del sangue.

Se l'emorragia è monolaterale si preferisce optare per una intubazione selettiva con tubo monolume o con tubo bilume (per permettere l'esclusione polmonare) o con tubo monolume associato ad otturatore bronchiale (Figg. 1-2).

In alternativa si può optare per l'intubazione della trachea con tubo monolume associato al posizionamento di un catetere di Fogarty 14Fr introdotto attraverso le corde vocali e posizionato dietro al tubo tracheale, all'imbocco del bronco principale dell'emisistema da escludere (Fig. 3).

In tutti i casi di *sanguinamento periferico* la terapia di scelta è l'embolizzazione arteriosa del vaso sanguinante o, in alternativa, l'intervento chirurgico<sup>1,17</sup>.

Figura 1 – A sinistra: intubazione selettiva del bronco principale sinistro in presenza di un sanguinamento nel bronco principale destro. A destra: il sanguinamento nel bronco principale sinistro è controllato dal posizionamento e inflazione della cuffia di un catetere di Fogarty in un paziente intubato con la cuffia del tubo posizionata in trachea.

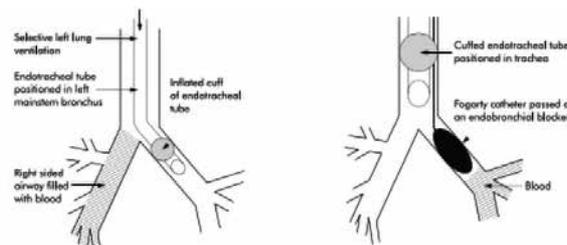


Figura 2 – Posizionamento di un tubo doppio lume per il controllo di un'emottisi massiva.

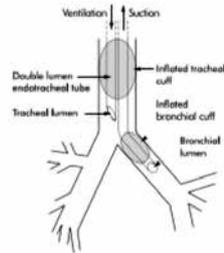
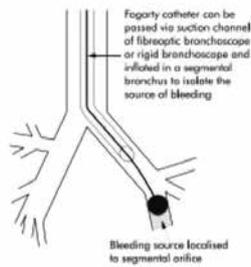


Figura 3 – Posizionamento un catetere di Fogarty sotto guida broncoscopica.



## 2.4 Trauma toracico

In pazienti con trauma del torace associato a pneumotorace, pneumomediastino e/o enfisema sottocutaneo del collo, bisogna sempre porre il sospetto di rottura della trachea.

La broncoscopia flessibile permette di evidenziare la sede e la gravità della lesione per poter impostare il programma terapeutico e quindi deve essere eseguita il prima possibile.

Le lesioni tracheali possono essere secondarie anche a traumi arrecati durante le manovre di intubazione.

Anche in questi casi il sospetto di lesione tracheale, che più frequentemente sarà situata tra la pars membranacea e l'angolo destro della trachea, dovrà essere valutata mediante broncoscopia stando attenti ad esplorare anche la parte di trachea coperta dal tubo tracheale stesso.

In caso di lesione tracheale, la broncoscopia, che rappresenta il gold standard diagnostico, ci permetterà di valutare la *sede* della lesione, la *lunghezza*, la *profondità*, la *distanza dalle corde vocali* e dalla *carena*: tutti parametri morfologici fondamentali che, associati alle condizioni cliniche del paziente (respiro spontaneo versus ventilazione meccanica invasiva, presenza di mediastinite, presenza di lesione esofagea associata ecc.), permetteranno di scegliere il trattamento più adeguato (resezione chirurgica della trachea versus trattamento conservativo)<sup>1</sup>.

## 2.5 Assistenza per il confezionamento di tracheotomia percutanea

Negli ultimi anni si è molto diffusa la pratica del confezionamento di tracheotomie con tecnica percutanea in contrapposizione a quella chirurgica.

Molte sono le tecniche a disposizione.

La più utilizzata è la tecnica di Ciaglia modificata che vede l'utilizzo di un unico dilatatore di calibro crescente.

L'esecuzione di tale procedura sotto guida broncoscopica, riduce il tasso di complicazioni perché permette di vedere direttamente tutti i passaggi compiuti<sup>1</sup>.

## **2.6 Rimozione della cannula tracheostomica**

La decannulazione di pazienti portatori di tracheotomie temporanee prevede una valutazione della trachea sopra e sotto la cannula per escludere eventuali complicazioni che possono insorgere in pazienti intubati da lungo tempo e che possono inficiare la procedura di svezzamento del paziente dalla protesi ventilatoria stessa.

Per tale motivo, negli ultimi anni, nei protocolli di decannulamento è stata inserita la valutazione mediante fibrobroncoscopia per confermare la pervietà della trachea, la presenza o meno di stenosi, di granulomi e per valutare la normale motilità delle corde vocali.

La procedura prevede l'esplorazione, mediante fibrobroncoscopio, della trachea passando dalla cannula tracheale dopo averla scuffiata.

Dopo aver esaminato le vie aeree distali, si ritira la cannula verso l'alto e si ispeziona la parte di trachea al di sotto della cannula stessa.

Infine, si esplorano le vie aeree superiori passando dal naso fino alle corde vocali e, superate queste ultime, fino alla parte della trachea al di sopra dello stoma, non visualizzabile dal basso.

Al termine dell'esplorazione, dopo aver escluso stenosi, il paziente può essere decannulato<sup>1</sup>.

## **2.7 Intubazione tracheale sotto guida broncoscopica**

Le indicazioni all'intubazione tracheale mediante guida broncoscopica sono molteplici: gestione delle vie aeree difficili previste, posizionamento e controllo dei tubi a doppio lume, intubazione tracheale in pazienti obesi, con traumi del rachide cervicale o con traumi maxillo-facciali.

Dove possibile è fondamentale eseguire una valutazione preprocedurale delle vie aeree mediante una serie di test che possono predire una possibile difficoltà alla ventilazione del paziente (presenza di barba, BMI > 26 kg/m<sup>2</sup>, edentulia, età > 55 anni, storia di russamento e/o di apnee notturne, circonferenza del collo) e alla intubazione (test di Mallampati; valutazione della distanza tiro-mentoniera in estensione, di quella interincisiva, della flessione-estensione dell'articolazione atlanto-occipitale e del grado di prognatismo mascellare e sua correggibilità, test di Cormack-Lehane)<sup>4,5</sup>.

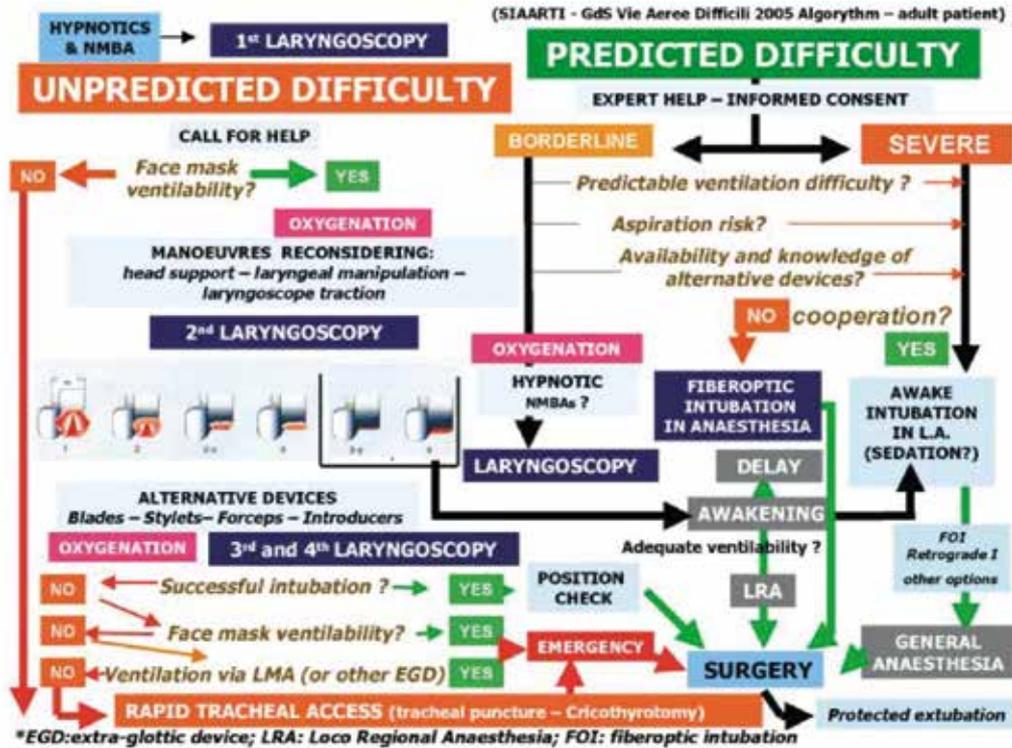
Come si evidenzia dalle linee guida SIAARTI del 2005 sulla Gestione delle Vie Aeree Difficili, l'intubazione con il fibroscopio viene consigliata in tutti i casi di intubazione difficile prevista, indipendentemente dalla sua gravità (Fig. 4).

Infatti le suddette sottolineano che: «è indispensabile che la possibilità di intubare con il fibroscopio sia garantita per ogni servizio di Anestesia [...]»; e ancora: «è indispensabile che il personale venga formato all'uso del fibroscopio».

In caso di paziente adulto e collaborante verrà preferita la tecnica di intubazione con fibroscopio da sveglio e in anestesia locale, associata o meno ad una blanda sedazione, mentre nei pazienti pediatrici e negli adulti non collaboranti, la fibroscopia verrà esegui-

ta in anestesia generale, mantenendo sempre il respiro spontaneo e utilizzando presidi che garantiscano comunque l'ossigenazione del paziente (presidi sovraglottici di seconda generazione)<sup>5,9</sup>.

Figura 4 – Algoritmo gestione delle vie aeree difficili (2005).



Un aspetto da non trascurare, infine, è la gestione delle vie aeree in urgenza/emergenza e soprattutto in ambienti diversi dalla sala operatoria come in terapia intensiva o al pronto soccorso<sup>10</sup>.

Le pubblicazioni riguardanti la gestione delle vie aeree in terapia intensiva sono numericamente scarse se confrontate con quelle pubblicate in anestesia.

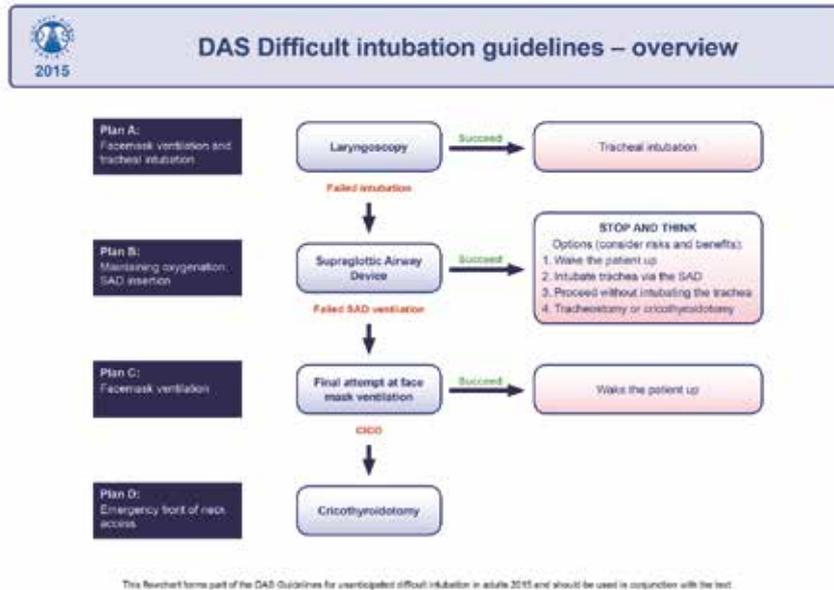
La percentuale di gravi eventi avversi legata alla intubazione fallita o ritardata è maggiore in ICU rispetto a quella che si ha in sala operatoria (circa 50-60 volte più alta) come riporta la survey del NAP4, così come la mortalità (61% mortalità in ICU rispetto 14% in anestesia).

Le cause di ciò sono la ridotta riserva cardio-respiratoria, la grave ipossiemia, le alte richieste metaboliche del paziente critico: tutti fattori che concorrono ad aumentare il rischio di ipotensione, ipossiemia, aritmie ed arresto cardiaco soprattutto nel caso in cui l'intubazione non riesca al primo tentativo o richieda più tempo del previsto.

Nel 2017 usciranno linee guida specifiche ad opera della DAS dove dovrebbero essere trattati aspetti fondamentali come quello della preossigenazione del paziente critico mediante il sistema THRIVE (Transnasal Humidified Rapid-Insufflation Ventilatory Exchange) o mediante NIV (Non Invasive Ventilation), l'utilizzo del videolaringoscopio come

presidio di prima scelta versus l'utilizzo rescue, protocolli per la scelta dei farmaci da utilizzare e quali tecniche utilizzare per l'accesso alla via aerea in caso ci si trovi nell'impossibilità di intubare il paziente<sup>19</sup> (Fig. 5).

Figura 5 – Algoritmo DSA (Difficult Intubation Guidelines) per la gestione delle vie aeree difficili (SIAARTI 2015).



Diverso è il caso del Pronto Soccorso, dove, oltre alle difficoltà legate alle peculiarità del paziente (stomaco pieno, trauma maxillo-facciale, trauma del rachide cervicale), si aggiungono quelle legate alla collaborazione con personale infermieristico non addestrato alla gestione della ossigenazione, ventilazione e intubazione in emergenza.

Per tali motivi è fondamentale che, nel percorso di formazione dell'Anestesista Ranimatore, sia previsto uno specifico addestramento alla gestione delle vie aeree sia in elezione che in emergenza e che, nelle singole realtà ospedaliere, vengano approntati programmi formativi specifici per le professioni sanitarie interessate.

Questi concetti sono stati ripresi e approfonditi anche nelle linee guida americane del 2013 (*Practice Guidelines for management of the difficult airway: An update report by ASA task force on management of the difficult airway*) e in quelle inglesi del 2015 (*Difficult Airway Society 2015 guidelines for management of the unanticipated difficult intubation in adults*)<sup>6,7</sup>.

## 2.8 Controllo del corretto posizionamento del tubo tracheale

L'ispezione con il fibroscopio per confermare il corretto posizionamento del tubo tracheale a doppio lume, in chirurgia toracica, è considerato fondamentale, anche se non sostituisce l'esame clinico che va sempre eseguito.

La broncoscopia attraverso il lume tracheale consente di riconoscere strutture anatomiche come la carena e i bronchi principali, di verificare il corretto posizionamento della porzione bronchiale del tubo e di riconoscerne la cuffia. Quando il fibroscopio viene in-

serito nel lume bronchiale è possibile verificare il corretto allineamento del tubo rispetto al bronco e l'assenza di ostruzione del lume da parte della cuffia che può erniare se sovracuffiata.

Inoltre, sotto guida fibroscopica, si può riposizionare un tubo dislocato o mal posizionato<sup>11</sup>.

### 3. Broncoscopia in area critica: percorso formativo

Con il nuovo Ordinamento delle Scuole di Specializzazione, pubblicato con il D.M. 68 del 4/2/2015, ci sono state importanti modifiche nei percorsi formativi per equiparare i programmi didattici delle Scuole di Specializzazione italiane a quelli europei: ciò ha permesso il libero scambio di specialisti medici attraverso i paesi dell'Europa, garantendo uno standard elevato e uguale per tutti<sup>8</sup>.

Dalle linee guida UEMS/EBA 2013 (*Europaen Union of Medical Specialist/European Board of Anaesthesiology*) è stato specificato che, per gli specializzandi in Anestesia e Rianimazione, avvenga l'acquisizione di conoscenze specifiche nella gestione delle vie aeree difficili previste e imprevedute, sia in anestesia che in rianimazione, che si maturi la capacità di utilizzare dispositivi standard e alternativi inclusi gli *strumenti per video e fibrobroncoscopia*<sup>21</sup>.

Quindi, come descritto dettagliatamente nel capitolo riguardante la Broncoscopia in Anestesia e Rianimazione presente nella *Consensus Conference "Training e curriculum professionale dello pneumologo interventista"*, anche l'Anestesista dovrebbe sviluppare delle *knowledge* di base e specifiche e delle *Technical Skills* generali e specifiche su tale argomento<sup>2</sup>.

Conoscenze base:

- anatomia bronchiale e radiologia delle strutture intratoraciche;
- conoscenza degli strumenti per la broncoscopia flessibile, accessori e metodi di campionamento (biopsie, BAL, brushing, TBNA), broncoscopi monouso e carrello broncoscopico;
- indicazione all'esecuzione della broncoscopia in Anestesia e Rianimazione (broncoaspirazione, BAL, intubazione difficile, tracheotomie e gestione delle cannule tracheostomiche);
- conoscenza dei sistemi di monitoraggio e di supporto alla ventilazione e ossigenoterapia in corso di broncoscopia;
- conoscenza dei test predittivi di intubazione difficile (test di Mallampati ecc.);
- conoscenza delle cause predisponenti alla intubazione difficile (malformazioni testa e collo, traumi rachide cervicale, neoplasie del cavo orale o delle vie aeree, obesità, collo corto ecc.);
- emergenze che prevedono l'uso della broncoscopia (emottisi, corpi estranei);
- cenni sull'assistenza anestesiológica per la broncoscopia rigida;
- tubi tracheali monolume/bilume e scambiatori bronchiali;
- problematiche anestesiológicas nella chirurgia endoscopica delle vie aeree;
- fibrobroncoscopia in ventilazione non invasiva.

Conoscenze specifiche:

- intubazione difficile;
- tracheotomia percutanea (conoscenza delle varie tecniche e utilizzo dell'assistenza broncoscopica);

- fibrobroncoscopia nel paziente tracheotomizzato (utilizzo degli strumenti idonei e settaggio del ventilatore).

*Technical Skills* generali:

- abilità nella preparazione del paziente e nella scelta degli strumenti appropriati;
- abilità nella broncoscopia flessibile;
- abilità nel confezionamento di tracheotomia percutanea con guida broncoscopica, nella sostituzione cannula e nella valutazione broncoscopica in corso di decannulamento;
- abilità nella valutazione delle lesioni tracheali (granulomi, stenosi, rottura anelli).

*Technical Skills* specifiche:

- intubazione difficile (intubazione da sveglia con fibroscopio; intubazione in anestesia generale attraverso maschera laringea e catetere di Aintree o catetere di Arndt);
- tracheotomia percutanea;
- fibrobroncoscopia nel paziente intubato e/o tracheostomizzato.

Tornando al nuovo Ordinamento Didattico della Scuola di Specializzazione in Anestesia e Rianimazione, benché venga descritta nell'area di competenza core-specialistica la necessità da parte del tirocinante di acquisire capacità cliniche e competenze nella gestione delle vie aeree nei vari setting, emerge la carenza nell'acquisizione di skills ultraspecialistiche come la gestione delle vie aeree nel paziente gravemente obeso, nel trauma (soprattutto del rachide cervicale e maxillo-facciale) e nella chirurgia toracopolmonare che richiedono un addestramento aggiuntivo presso centri altamente specializzati.

### 3.1 Technical skills

Oltre agli insegnamenti per l'acquisizione delle *Technical Skills*, il nuovo programma didattico della scuola di specializzazione prevede anche l'insegnamento delle *Anaesthetists Non Technical Skills* (ANTS)<sup>21,8</sup>.

La modalità di training teorico-pratico per l'acquisizione delle *Technical Skills* prevede lezioni frontali per apprendere le indicazioni, le controindicazioni e la descrizione della procedura; un training pratico su simulatori low-fidelity (manichini, cadaveri, polmone di maiale fresco, congelato e conservato con sistemi di plastificazione) e high-fidelity (simulatori, realtà virtuale) e un training su paziente sotto la supervisione di un tutor fino al raggiungimento della competenza<sup>12</sup>.

Attualmente le linee guida americane (ATS/ERS) ed europee (CHEST) suggeriscono che i tirocinanti in pneumologia ed in chirurgia toracica debbano eseguire un minimo di 100 fibrobroncoscopie sotto supervisione per ottenere una competenza di base.

Questo numero minimo di procedure richiesto, non è però basato sull'evidenza, e non trova accordo tra le varie società scientifiche<sup>12</sup>.

In ogni caso, non esiste alcuna raccomandazione o linea guida sul volume minimo richiesto per gli anestesisti-rianimatori.

### 3.2 Non Technical Skills

Per *Non Technical Skills* si definiscono «quelle risorse cognitive, sociali e personali complementari alle technical skills, che contribuiscono alla sicurezza e alla efficienza delle prestazioni».

Circa 20 anni fa tali concetti vennero applicati, per la prima volta, nell'aviazione con lo scopo di valutare il comportamento dei piloti durante il volo.

Oggi sono bagaglio formativo di tutti i dipendenti delle aziende ad alto rischio come, ad esempio, le centrali nucleari, l'aviazione civile e, recentemente, la sanità.

Esse includono 4 categorie di abilità comportamentali: la situation awareness (consapevolezza delle situazioni), il decision making (processo decisionale), il team working (lavoro di squadra), la leadership (il comando), la gestione della fatica e dello stress.

È stato dimostrato che la carenza nelle *Non Technical Skills* può incrementare la probabilità di errore che, a sua volta, può far aumentare la frequenza degli eventi avversi.

Spostando questi concetti nell'ambito dell'Anestesia e Rianimazione è stato creato, nel 1999 da Flin e Glavin, l'*Anaesthetists' Non Technical Skills system* (ANTS).

L'ANTS system è un sistema di valutazione comportamentale sviluppato da un team di psicologi ed anestesisti Scozzesi al termine di uno studio della durata di quattro anni.

Le *Non Technical Skills* descritte sono state ottenute mediante l'analisi di comportamenti derivati dalla revisione della letteratura, da interviste, da incident reports e dall'osservazione diretta degli anestesisti in sala operatoria.

Lo strumento di valutazione che ne è derivato, è stato formulato per poter essere applicato a casi reali in sala operatoria o durante corsi di simulazione.

Ovviamente l'ANTS system non fornisce una lista esaustiva di tutte le abilità comportamentali, ma si limita a quelle che più frequentemente possono essere identificate mediante l'osservazione.

Usato insieme alle conoscenze mediche (medical knowledge) e alle *Technical Skills*, le *Non Technical Skills* dovrebbero aiutare ad implementare la sicurezza e la performance durante l'attività di ogni giorno e nelle situazioni di emergenza.

Tale strumento riprende le quattro categorie precedentemente descritte adattandole all'attività dell'anestesista.

In ogni categoria sono compresi degli elementi per i quali esiste una definizione ed alcuni esempi di 'buono' e 'scarso' comportamento che vi possono essere associati.

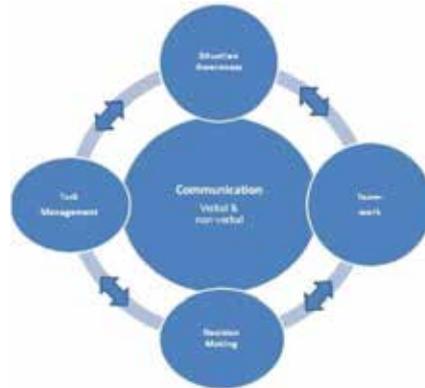
Quindi, ogni specialista dovrebbe essere addestrato a (Fig. 6):

- essere in grado di mantenere una elevata attenzione sul caso (paziente, team, tempo, monitoraggi e dotazioni), ottenere informazioni, capire quello che sta accadendo e anticipare gli avvenimenti futuri = *Situation Awareness*;
- prendere decisioni per raggiungere una diagnosi o per intraprendere una serie di azioni bilanciando rischi e benefici sia in situazioni standard che in situazioni di crisi = *Decision Making*;
- identificare e gestire le risorse, determinare le priorità, programmare i compiti per raggiungere gli obiettivi = *Task Management*;
- coordinare le attività, comunicare in maniera efficace e saper lavorare con gli altri membri del gruppo in qualsiasi ruolo = *Team Working & Leadership*.

L'insegnamento teorico delle *Non Technical Skills* dovrebbe essere seguito da una valutazione dell'anestesista, mediante l'assegnazione di un punteggio che va da 1 (scarso) a 4 (buono), durante casi reali in sala operatoria o durante la simulazione.

Molto utile, durante la formazione, è la possibilità di rivedere le videoregistrazioni dei casi simulati perché permette al partecipante di riflettere sulle proprie azioni mediante un'ulteriore esplorazione dei processi cognitivi usati<sup>14,15,16</sup>.

Figura 6 – Rappresentazione grafica delle Non Technical Skills.



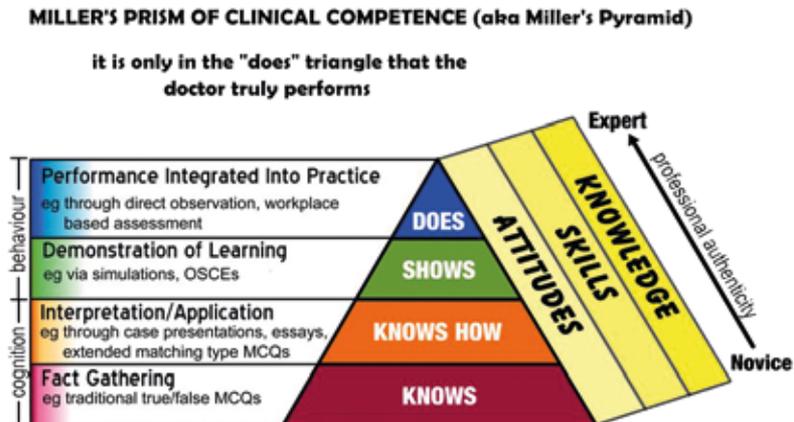
#### 4. Strumenti per la formazione e la valutazione della competence

Nell'ambito delle professioni mediche si sta delineando la necessità di individuare quali saranno le competenze richieste in futuro, in virtù di una chiave di lettura europea, che include competenze nuove e trasversali.

Per formare le competenze, però, è necessario creare dei sistemi formativi attuali.

La definizione di competenza comprende le conoscenze (sapere concettuale), le abilità o skills (saper fare) e il comportamento (modo di agire), come rappresentato nella Piramide di Miller (Fig. 7).

Figura 7 – Piramide di Miller.



Based on work by Miller GE. The Assessment of Clinical Skills/Competence/Performance; Acad. Med. 1990; 65(9): 63-67  
Adapted by Drs. R. Mehay & R. Burns, UK (Jan 2009)

È fondamentale che la formazione del professionista, il mantenimento e l'aggiornamento delle competenze professionali interessi tutte e tre le aree (sapere, saper fare e modo di agire) attraverso l'impiego di strumenti didattici e formativi adatti per ogni percorso specifico.

Come è noto la formazione in medicina prevede che l'apprendimento avvenga mediante lezioni frontali e approccio *see one, do one, teach one*, con maturazione di scarsa esperienza pratica; tale modalità didattica è considerata ormai legalmente ed eticamente ingiustificabile perché espone il paziente al rischio di possibili complicanze ed allunga la curva di apprendimento del professionista per l'insufficiente numero di procedure eseguite.

Dunque, sebbene le conoscenze teoriche rappresentino il bagaglio culturale indispensabile per ogni futuro medico in formazione, è bene ricordare che la medicina è una disciplina prevalentemente pratica.

Secondo le nuove metodologie didattiche la formazione in ogni specialità medica, e quindi anche per l'anestesista-rianimatore, che voglia acquisire competenze in pneumologia interventistica, dovrebbe essere organizzato nelle seguenti fasi.

1. Fase teorica mediante l'utilizzo di una didattica interattiva come:
  - *flipped classroom* (classe capovolta = il discente studia prima, mentre in classe applica quanto appreso per risolvere i casi proposti dal docente);
  - *problem based learning* (il docente presenta un problema ed opera come un facilitatore, mentre il discente lo risolve applicando le proprie conoscenze);
  - *live streaming*;
  - *e-learning*;
  - *blended*.
2. Fase pratica su simulatori low e high fidelity: modelli artificiali, modelli animali, cadaveri e realtà virtuale.
3. Fase pratica su paziente sotto supervisione di un tutor.
4. Assessment quantitativo e qualitativo della competence acquisita e certificazione finale.
5. Aggiornamento continuo (Long Life Learning).

Ogni fase dell'apprendimento può essere monitorata mediante strumenti di valutazione (knowledge and skill based assessment).

Si ricorda anche l'esistenza dei Practice centre o Boot Camp dove la formazione avviene attraverso un processo graduale, dalla teoria alla pratica, mediante live sessions e sessioni di simulazione.

L'apprendimento mediante simulazione è un metodo per ottenere una formazione a carattere pratico, al fine di migliorare la qualità dell'assistenza e della sicurezza del paziente con molteplici possibilità di applicazione in campo sanitario.

I modelli di simulazione si distinguono in low fidelity (modelli anatomici artificiali o cadaverici animali o umani) e high fidelity (modelli tecnologicamente avanzati in grado di riprodurre funzioni fisiologiche o alterazioni patologiche dell'organismo, fino ai Simulatori virtuali in 3D)<sup>2</sup>.

Spostandosi nel campo della simulazione in anestesia e rianimazione, esistono simulatori per la rianimazione cardio-polmonare, per il training in anestesia loco-regionale, per la somministrazione dei farmaci endovenosi (la cui applicazione nel campo della ricerca ha permesso la nascita della Target Control Infusion Anesthesia), per l'apprendimento in anestesia cardiovascolare e toracica e per il management delle vie aeree<sup>20</sup>.

Inoltre, l'utilizzo dei simulatori sta diventando, sul modello di quanto proposto dalla American Society of Anesthesiologist, uno strumento opzionale per la valutazione delle attitudini e capacità, attestate mediante certificazione rilasciata da società scientifiche.

## 5. La certificazione

Negli Stati Uniti fino dagli inizi del 1900 è prevista una certificazione della competenza professionale: la Board Certification.

Dal 2001 è stato introdotto anche un limite temporale per la validità della certificazione con l'obbligo di rinnovo ogni 6-10 anni in base alla singola specialità.

La valutazione delle competenze dei professionisti prevede l'uso di strumenti per l'assessment delle conoscenze e delle skills come i *Questionari a scelta multipla* e le *Objective Structured Clinical Examination*.

Affinché gli strumenti di valutazione siano in grado di misurare la complessità degli aspetti di ogni disciplina, occorre tener conto di tutti gli argomenti contenuti nel curriculum formativo raccomandato e quindi delle conoscenze teoriche apprese.

Per quanto riguarda la valutazione delle skills procedurali si applicano sia criteri di tipo quantitativo (volume minimo di procedure eseguite) che qualitativo (test di autovalutazione e test di valutazione da parte di un supervisore).

Ricordando però che, sebbene il numero di procedure possa essere considerato un indicatore di competence, è altresì vero che i professionisti hanno curve di apprendimento diverse per le varie procedure.

In realtà il vero problema è che non esiste un unico e univoco metodo per determinare la competence dei professionisti che si avvicinano alle procedure broncoscopiche, inoltre i programmi di training sono diversi nei vari paesi.

Anche dal confronto tra le linee guida CHEST e dell'ATS/ERS si nota che non c'è accordo tra il numero di procedure richieste per essere definiti 'competenti' e per il mantenimento di tale competenza<sup>2</sup> (Tab. 2).

Tabella 2 – Numero di procedure richieste per il raggiungimento della competence e per il mantenimento nel tempo.

Procedure	Chest threshold	ATS/ERS Threshold	ATS/ERS ongoing/year
Advanced bronchoscopy (diagnostic and therapeutic)	–	–	–
Rigid bronchoscopy	20	20	15
Autofluorescence bronchoscopy	20	10	–
EBUS guided	50	40	–
TBNA (radial and convex probe)	–	25	–
EBUS-TBNA	–	40	–
Endoluminal therapies	–	–	–
Laser	15	20	10/15
Electrocautery/APC	15	10	5/10
Cryotherapy	10	10	5/10
Brachytherapy	5	5	5/10
Photodynamic therapy	10	10	5/10
Airway stents silicone	20	10	5/10
Balloon tracheobronchoplasty	5	–	–
TTNA	–	10	5/10

Inoltre, poiché, non esiste un rapporto certo tra le conoscenze teoriche che uno specialista possiede e l'abilità tecnica o il numero di fibrobroncoscopie effettuate, è nata la necessità di creare strumenti di valutazione basati sulla standardizzazione delle skills acquisite e sulla valutazione delle competenze basate sulla conoscenza, come quello creato da Konge e coll.

Tale strumento di valutazione consiste nel testare l'abilità del partecipante in 6 diversi scenari simulati su manichino, dove è richiesto di trovare delle lesioni tumorali nell'albero bronchiale, descrivere la loro localizzazione ed eseguire una serie di prelievi (BAL, biopsie con ago, brushing delle lesioni e biopsie con pinza).

La presenza di compiti con difficoltà crescente permettere di distinguere il broncoscopista esperto dal tirocinante e quest'ultimo dal novizio perché permette di evitare l'effetto tetto' dei precedenti metodi di valutazione che prevedevano l'esecuzione di poche e troppo facili procedure.

Il sistema di valutazione prevede l'utilizzo di una check-list contenente i vari item che il concorrente deve eseguire.

La valutazione avviene a posteriori, guardando la videoregistrazione della procedura. Questo serve per minimizzare il contributo soggettivo del giudice alla valutazione<sup>13</sup>.

Tra gli altri strumenti sviluppati per valutare in maniera oggettiva le Skills dello pneumologo interventista si ricorda il DOPS (Direct Observation of Procedural Skills).

Il principale vantaggio di tale strumento è che il professionista riceve immediatamente un feedback sui limiti e sulle aree di miglioramento<sup>2</sup>.

Tra i DOPS specifici per la Pneumologia Interventistica si ricordano i seguenti.

- BSTAT (Bronchoscopy Skill Assessment Tool): creato per valutare l'abilità del broncoscopista durante l'esecuzione di un broncoscopia diagnostica (permette di valutare: la conoscenza dell'anatomia bronchiale, la capacità di entrare nei segmenti bronchiali, la capacità di mantenersi al centro del lume, la corretta posizione dell'operatore e la manualità nel maneggiare lo strumento, la capacità di entrare in RB4, RB5, RB6 e LB8, LB9, LB10, eseguire manovre accessorie come BAL, brushing bronchiale, TBB o TBNA, il riconoscimento di anomalie della mucosa bronchiale mediante visione di immagini).
- BSET (bronchoscopy step by step evaluation tools): creato per misurare la performance degli operatori durante l'esecuzione di esercizi specifici.
- EBUS-STAT: valuta l'apprendimento e le capacità manuali durante l'esecuzione dell'EBUS-TBNA.
- EUSAT (endoscopic ultrasonography assessment tool).
- UGSTAT (ultrasound guided thoracocentesis skills and task assessment test).
- EBUSAT (EBUS Assessment tool).
- Rigid-Tasc.

Il BSTAT e i Questionari a Risposta Multipla (MCQ) potrebbero essere utilizzati per valutare le Technical Skills dell'anestesista-rianimatore che si avvicina alla broncoscopia flessibile.

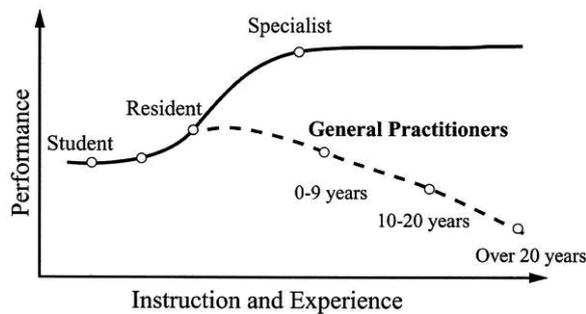
È sempre consigliato anche la compilazione di un Log-Book come registro delle procedure eseguite e delle eventuali complicanze.

Per la valutazione delle *Non Technical Skills* esistono vari strumenti che vengono adattati alle varie specialità mediche; per l'Anestesista-Rianimatore si rimanda al sistema ANTS descritto precedentemente.

## 6. L'aggiornamento continuo (Long Life Learning)

Il Long Life Learning fa parte del processo continuo per la formazione del professionista ed è dettato dalla fisiologica perdita di performance in mancanza di richiami formativi specifici (Fig. 8).

Figura 8 – Grafico del Life Long Learning.



L'aggiornamento deve comprendere non solo l'aspetto manuale (*Technical Skills*), per le quali si possono organizzare centri di pratica clinica o sessioni di simulazione, ma anche il mantenimento delle *Non Technical Skills* usando livelli più avanzati di training rispetto alle fasi iniziali.

Ovviamente gli strumenti formativi devono essere diversi rispetto alla fase iniziale del training<sup>2</sup>.

Uno dei tanti aspetti della pratica anestesiologicala che necessita di un retraining periodico è la gestione delle vie aeree.

Le complicazioni secondarie ad una errata gestione delle vie aeree sono rare ma, quando accadono, sono sempre imputabili all'errore umano, sia per un training inadeguato, sia per lo scarso giudizio clinico da parte dell'operatore.

Dagli anestesisti esperti ci si aspetta che siano competenti nella gestione delle vie aeree ma, per mantenere un livello elevato, necessitano di essere sottoposti a programmi di training che vadano oltre quelli standard richiesti per un tirocinante.

Inoltre sul mercato si trovano sempre nuovi strumenti e device che devono essere conosciuti e provati prima di essere impiegati in situazioni di emergenza.

Tra i programmi di aggiornamento suggeriti dalla Difficult Airway Society, sulla base delle linee guida del 2015, vengono ricordati i percorsi formativi per il corretto utilizzo del videolaringoscopia, per eseguire la cricotiroidotomia, per acquisire competenze con i device sopraglottici di seconda generazione, per l'intubazione con il fibroscopio da sveglio e in narcosi attraverso un device sopraglottico: tecniche che richiedono un certo grado di abilità con il fibrobroncoscopio.

Infine anche l'uso ottimale degli introduttori, del gum elastic bougie e del catetere di Aintree richiedono allenamento e pratica.

In alcuni paesi esistono già dei corsi obbligatori per la gestione delle vie aeree che devono essere frequentati per continuare a mantenere la certificazione in anestesia, anche se, per il superamento del corso, è sufficiente la partecipazione piuttosto che una valutazione finale sul livello di competenza raggiunto.

Quanto spesso dovrebbero essere effettuati i retraining?

La risposta a questa domanda è difficile e dipende dalla velocità con cui si perdono la competence e le skills per ogni singola tecnica.

Secondo il programma di training base in Difficult Airway Algorithm and Rescue Cricothyrotomy (DAARC), per la cricotiroidotomia il mantenimento delle abilità acquisite su simulatore e l'applicazione dell'algoritmo decisionale durano fino ad un anno<sup>18</sup>.

In conclusione, sarebbe auspicabile che venissero creati, sulla base delle abilità richieste dalle linee guida per la gestione delle vie aeree, dei programmi completi ed obbligatori in grado di far sviluppare e mantenere un elevato livello di conoscenze ed abilità a tutti gli anestesisti e di educazione dello staff infermieristico di supporto al medico in tali e delicate procedure.

## Bibliografia

- 1 Facciolongo N., Piro R., Menzella F. (2009) La broncoscopia in unità di terapia intensiva. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio XXIV*, 212-219.
- 2 Corbetta L., Patelli M. and the Consensus Committee (2017), *Report of the Consensus Conference on Training and Competence Standards for the Interventional Pulmonology Master Program in Italy*, <<http://www.eabip.org/service/training/>>..
- 3 Kalil A.C. *et al.* (2016) Management of Adults with Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by Infectious Disease Society of American and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Disease*, July 14.
- 4 Langeron O. (2000) Prediction of difficult mask ventilation. *Anesthesiology* XCII, 1229-1236.
- 5 Gruppo di studio SIAARTI vie aeree difficili, coordinatore Petrini F. (2005) Recommendations for airway control and difficult airway management. *Minerva Anestesiologica* LXXI, 617-657.
- 6 Frerk C. *et al.* (2015) DAS 2015 guidelines for management of unanticipated difficult intubations in adults. *BJA* CXV (6), 827-848.
- 7 Practice Guidelines for Management of the Difficult Airway: an update report by the American Society of Anesthesiologists task force on management of the difficult airway (2013) *Anesthesiology* CXVIII, 251-270.
- 8 *Ordinamento Didattico scuole di Specializzazione* (2015). Allegato del DM 68 del 4/2/2015.
- 9 Ministero del lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali (2009) *Manuale per la sicurezza in sala Operatoria*".
- 10 Gruppo di studio SIAARTI (2009) *Linee guida per la gestione preospedaliera delle vie aeree*.
- 11 Gruppo di studio SIAARTI (2009) Raccomandazioni per il controllo delle vie aeree e la gestione delle difficoltà in anestesia toracica e separazione polmonare. *Minerva Anest.* LXXV, 59-96.
- 12 Armin E. *et al.* (2015) Adult Bronchoscopy Training. Current state and suggestions for the future: CHEST expert panel report. *Chest* CXLVIII (2), 321-332.
- 13 Konge L. *et al.* (2011) Using Performance in Multiple Simulated Scenarios to Assess Bronchoscopy Skills. *Respiration* CCI (81), 483-490.
- 14 Fletcher G., Flin R., Glavin R. (2003) Anaesthetists' Non-Technical Skills (ANTS): evaluation of a behavioural marker system. *BJA* XC (5), 580-588.
- 15 Reader T., Flin R. (2006) Non-Technical skills in the intensive care unit. *BJA* XCVI (5), 551-559.
- 16 Flin R., Glavin R. (2010) Anaesthetists' non-technical skills. *BJA* CV (1), 38-44.
- 17 Lordan J.L., Gascoigne A., Corris P.A. (2003) Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax* LVIII, 814-819.
- 18 Baker P.A., Feinleib J., O'Sullivan E.P. (2016) Is it time for airway management education to be mandatory? *BJA* CXVII (S1), i13-i16.

- 19 Higgs A., Cook T.M., McGrath B.A. (2016) Airway management in the critically ill: the same, but different. *BJA* CXVII (S1), i5-i9.
- 20 Fodale V., Volta C.A., Baratto F., Ori C., Alvisi R., Santamaria L.B. (2009), Utilizzo dei simulatori nel training in Anestesia e Rianimazione, *Anestesia Forum* 1, 12-20.
- 21 UEMS Training requirements for the specialty of Anaesthesiology, Pain and Intensive Care Medicine, <<https://www.uems.eu>>.

# La fibrobroncoscopia associata alla PET / TC nella tipizzazione dei noduli polmonari solitari

*Elena Farina, Gian Luca Casoni, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduzione

Il nodulo polmonare solitario (SPN) è definito come evidenza radiologica di un'opacità sferica che misura fino a 3 cm di diametro ed è completamente circondata da tessuto polmonare. La diagnosi patologica di SPN può variare da cancro primitivo del polmone a metastasi, da tumore maligno extra-toracico, a infezioni, esiti cicatriziali o lesioni benigne<sup>1</sup>.

Il SPN è di frequente riscontro nella pratica clinica<sup>2</sup> e l'incidenza è destinata ad aumentare visti i crescenti reperti occasionali in corso di radiografie e TC del torace effettuati per studiare patologie non correlate<sup>3,14</sup>. L'incidenza del cancro in pazienti con SPN varia dal 10 al 70%<sup>20</sup>.

Il cancro al polmone è il tumore con maggiore prevalenza nel mondo e con più alti tassi d'incidenza in Europa. Anche se solo una piccola percentuale di pazienti con carcinoma polmonare presenta radiologicamente SPN, rappresenta un gruppo importante, in quanto le piccole dimensioni del tumore e la malattia in uno stadio precoce, si accompagnano ad alti tassi di sopravvivenza a 5 anni del 65-80% dopo resezione chirurgica<sup>4</sup>.

Una diagnosi tempestiva ed accurata della eziologia di un SPN è, pertanto, necessaria per poter prevedere un trattamento del cancro potenzialmente curativo<sup>5</sup>.

La combinazione più appropriata di indagini diagnostiche va valutata per una accurata selezione dei pazienti destinati alla resezione polmonare, cercando di non esporre il paziente a rischi connessi a chirurgia inappropriata<sup>5,6</sup>.

Il processo decisionale riguardante l'approccio a questa lesione è ancora controverso, se aggressivo – 'chirurgia comunque' – o conservatore – 'attendere e vedere'; entrambe le strategie possono essere perseguite tenendo in considerazione i fattori di rischio del paziente e la probabilità di aver sviluppato una patologia maligna<sup>2</sup>.

\* Elena Farina, Ospedale del Delta AUSL di Ferrara. Gian Luca Casoni, Azienda USL della Romagna (Forlì). Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

Al momento, non c'è un'indagine che rappresenti il *gold standard* di riferimento per selezionare i pazienti con SPN passibili di approccio chirurgico. Al fine di stimare la probabilità di cancro, deve essere effettuata una stratificazione del rischio, determinata in base alla storia clinica del paziente ed ai dati evidenziati alla TC (storia di fumo, età, noduli dimensioni-margini-calcificazioni)<sup>7,9</sup>.

La broncoscopia e le procedure ad essa connesse, sono in grado di fornire campioni citologici ed istologici per la diagnosi. Gli studi pubblicati, a tal riguardo, hanno dimostrato che le dimensioni della lesione influenzano l'accuratezza diagnostica della broncoscopia: la sua sensibilità per le lesioni polmonari periferiche < 2 cm varia dal 20% al 80%<sup>4,8,9</sup>.

La PET-TC ha un'elevata sensibilità per lesioni maligne costituite da cellule ad aumentato tasso di attività metabolica del glucosio. Ha una sensibilità per SPN del 95% e una specificità del 80%<sup>10</sup>.

Lo scopo di questo studio è di valutare il ruolo dell'approccio integrato con broncoscopia flessibile e PET, dopo una valutazione preliminare di stratificazione del rischio, nella diagnosi di lesioni radiologiche del torace ≤ 3 cm di grandezza e di comprendere se questo approccio combinato consente una migliore selezione dei pazienti con indicazione a resezione chirurgica.

## 2. Materiali e metodi

Si tratta di uno studio prospettico su 52 pazienti con SPN ≤ 3 cm di grandezza sul CT del torace con caratteristiche suggestiva di malignità in base ai dati clinici e radiologici. Ogni paziente è stato sottoposto sia a FBS diagnostica che a PET; nei casi in cui la FBS non sia stata diagnostica, la diagnosi finale è stata ottenuta con la resezione polmonare chirurgica o l'ago biopsia transtoracica mentre in alcuni casi si è optato per il follow up clinico.

Non sono stati inclusi nello studio i pazienti con pattern radiologico suggestivo per calcificazione benigna, quelli privi diagnosi definitiva o con ECOG performance > 2 ed i pazienti minorenni (< 18 anni). Per ogni paziente sono stati valutati età, sesso, storia di fumo di tabacco (p/y) e diametro della lesione sulla TC torace.

I risultati finali sono stati analizzati considerando le dimensioni della lesione (gruppo 1 dimensioni 11-20; gruppo 2 dimensioni 21-30 mm).

### 2.1 Broncoscopia a fibre ottiche(FBS)

FBS è stata eseguita dopo un'attenta valutazione, alla TC torace con mezzo di contrasto, di morfologia della lesione, della posizione della lesione e dei rapporti con strutture anatomiche circostanti.

Il sito per la biopsia transbronchiale polmonare (TBB) e l'agoaspirato transbronchiale (TBNA) è stato identificato con TC torace ed eventualmente da scansioni TC-PET.

FBS con TTB e TBNA è stata eseguita sotto guida fluoroscopica. La procedura endoscopica è stata eseguita con il paziente in posizione supina sotto controllo multiparametrico con monitor (SpO<sub>2</sub>, FC, BP). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una lieve sedazione cosciente mediante Midazolam 0,035 mg/kg IV e dosi incrementali di 1 mg, se necessario. L'anestesia locale del tratto respiratorio superiore e inferiore sono state ottenute con lidocaina spray 10% e con boli al 2% di diluizione in soluzione fisiologica, fino a 8,2 mg/kg. Le procedure FBS includono sia l'agoaspirato transbronchiale (TBNA) che la biopsia transbronchiale polmonare (TBB); il lavaggio bronchiale (BW) è stato eseguito pre-biopsia e post-biopsia. TBNA e TBB sono state eseguite utilizzando as-

sistenza fluoroscopica. I campioni del BW, TBNA e TBB sono stati inviati ai laboratori dell'Unità Operativa di Anatomia Patologia ed esaminati da più patologi ai fini della diagnosi.

## **2.2 Positron Emission Tomography/tomografia computerizzata (PET/CT)**

18F-FDG-PET/TC è stata eseguita secondo la procedura standard. Ai pazienti, digiuni da almeno 6 ore, viene somministrata una soluzione di 3,7 MBq/kg di 18F-FDG (in dotazione e qualità controllata da un radiofarmacia esterna) seguita da adeguata idratazione e il controllo glicemico in soggetti diabetici. Dopo 60 minuti dall'iniezione del mezzo di contrasto si ottengono le immagini mediante un tomografo ibrido PET-CT (Discovery LS o STE; GE Medical Systems, Waukesha, WI). Le scansioni PET sono state acquisite dalla pelvi alla testa in posizione supina per un tempo di scansione di 24-28 min., in modalità 2D. Le immagini sono state ricostruite utilizzando algoritmi iterativi e corretti per l'attenuazione utilizzando i dati derivati da TAC. Le immagini PET-TC sono stati valutate e refertate da due medici di medicina nucleare, i quali sono stati informati circa la presenza e la posizione dei noduli polmonari, ma non informati edotti sull'ipotesi diagnostica. Le immagini del nodulo polmonare sono state interpretate visivamente e quantitativamente con la PET mediante la misura del valore massimo uptake standardizzato adeguata al peso corporeo (SUVbw max) e con le immagini assiali della TC torace (finestra per parenchima). I noduli sono stati considerati maligni per SUVbw max  $\geq 2,5$ , benigna per SUVbw max  $< 2,5$ .

## **2.3 Valutazione dei dati ottenuti con l'associazione delle due metodiche**

La combinazione PET e FBS stata considerata positiva per malignità quando almeno una delle due indagini è risultata positiva. Tutti i risultati sono stati archiviati in base a diagnosi istologica su 'pezzo chirurgico' ed al follow-up clinico. L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il test di Fischer.

## **3. Risultati**

L'età media dei 52 pazienti (33 uomini, 19 donne) è stata di 71 anni  $\pm 7$  (54-82).

L'ottanta per cento dei pazienti erano fumatori (15% fumatori correnti e il 65% fumatori pregressi) mentre il 20% non aveva mai fumato.

31 pazienti (60%) presentavano una lesione polmonare inferiore a 20 mm di diametro mentre 21 pazienti (40%) presentavano una lesione polmonare superiore a 20 mm, ma inferiore a 30 mm di dimensione.

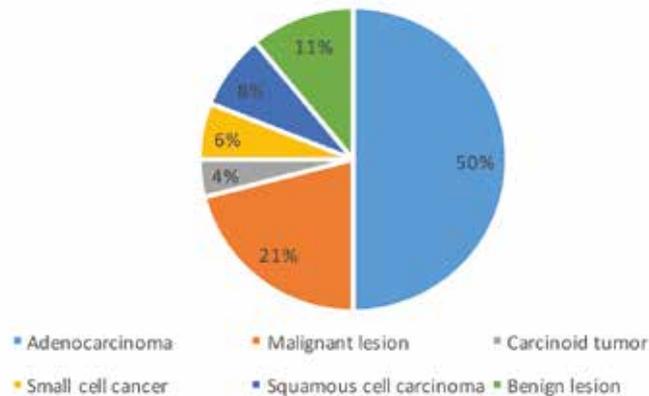
La diagnosi finale di malignità è stata fatta in 46 su 52 pazienti (89%), la diagnosi di lesione benigna è stata fatta in 6 dei 52 pazienti (11%) (Tab. 1).

La diagnosi è stata ottenuta nel 74% dei casi con chirurgia toracica e nel 13% mediante il follow-up; la neoplasia maligna più frequente è l'adenocarcinoma (50%), seguita da carcinoma a cellule squamose (8%), carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC) (6%) e altre lesioni maligne (21%), in un caso la lesione era un carcinoma (4%) (Fig. 1). Come mostrato nella tabella 1, in 18 pazienti PET e FBS sono risultate entrambe positive. La diagnosi definitiva è stata ottenuta in 16 di questi 18 pazienti con la chirurgia (adenocarcinoma, n = 12; carcinoma a cellule squamose = 1; altre neoplasie maligne, n = 3). Di questi 18 pazienti, 8 avevano lesioni di 10-20 mm e 10 lesioni di 21-30 mm.

Tabella 1 – Caratteristiche della popolazione dello studio.

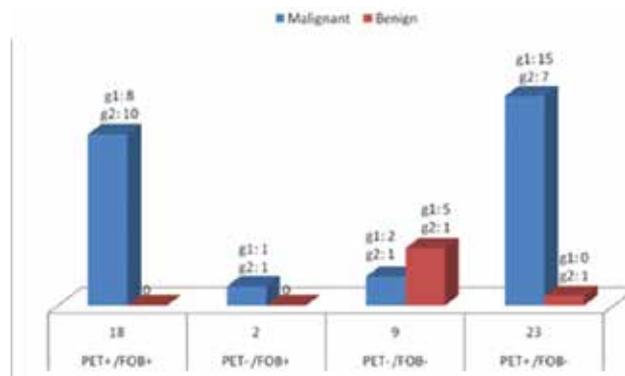
Total patients with PET + FOB, n	52
Mean Age, yrs	71 ±7 (54-82)
Sex, n	19 Women/33 Men
Smoking status, %	Previous smokers: 65% Current smokers: 15% No smokers: 20%
Number of patients (n) considering the size of SPN (mm)	31 n (g1): SPN 11 < X < 20 mm 21 n (g2): SPN 21 < X < 30mm
Definitive diagnosis, %	74% (surgery), 13% (other methods), 13% (follow up)

Figura 1



In 2 pazienti è stata diagnosi è stata fatta mediante FBS mentre la PET è risultata negativa. In 1 di questi 2 pazienti, la diagnosi è stata ottenuta con la chirurgia (adenocarcinoma), mentre l'altro paziente ha iniziato subito la radioterapia. La dimensione della lesione del paziente con adenocarcinoma era compreso tra 20-30 mm mentre l'altra lesione era di dimensioni comprese tra 10-20 mm (Fig. 2).

Figura 2 – Combinazione dei risultati positivi e negativi di PET e FOB.



In 9 pazienti FBS e PET sono risultati negativi. In 3 di questi pazienti la diagnosi finale è stata di una lesione maligna: un caso di adenocarcinoma con dimensioni tra 20-30 mm e due i casi, con dimensioni tra 10-20, di adenocarcinoma e carcinoide. Negli altri 6 pazienti la diagnosi finale è stata ottenuta con follow-up (Fig. 2).

In 23 pazienti la FBS non è stata diagnostica, mentre la PET è risultata positiva: 22 erano lesioni maligne e 1 una lesione benigna (lesione flogistica con dimensioni tra 20-30 mm). Su 22 lesioni maligne, 15 avevano una dimensione compresa tra 10-20 mm (9 adenocarcinoma, 2 carcinoma a cellule squamose, 1 piccolo carcinoma a cellule, 1 lesione maligna e 2 lesioni maligne al follow-up) e 7 avevano dimensioni tra 20-30 mm (2 adenocarcinoma, 2 lesioni maligne, 1 carcinoide, 2 lesioni maligne al follow-up). In questi pazienti, la diagnosi finale è stata ottenuta in 18 casi con la chirurgia (11 adenocarcinoma, 2 carcinoma a cellule squamose, 1 carcinoide, 3 altre lesione maligna, 1 lesione flogistica), in pazienti mediante biopsia transtoracica (carcinoma a piccole cellule) e negli altri 4 casi è stata data indicazione al follow-up (Fig. 2).

Abbiamo calcolato sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN) ed accuratezza di FBS in relazione alla diagnosi finale ottenuto dalla chirurgia, o altre procedure di follow-up. Abbiamo valutato, inoltre, gli stessi parametri relativi alla dimensione della lesione (Fig. 3).

La performance diagnostica di FBS è risultata: sensibilità 44%; specificità del 100%; PPV 100%, NPV 21%; accuratezza 52% (Fig. 4a).

Figura 3 – a) Performance diagnostica della FOB. b) Performance diagnostica della FOB in relazione alla misura del nodulo polmonare solitario.

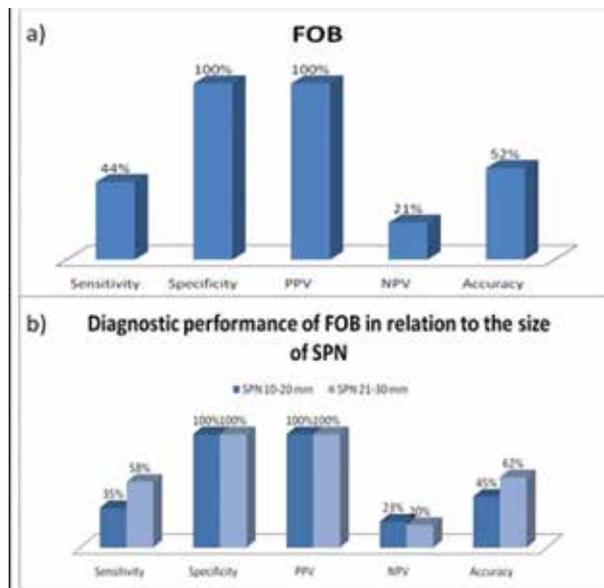
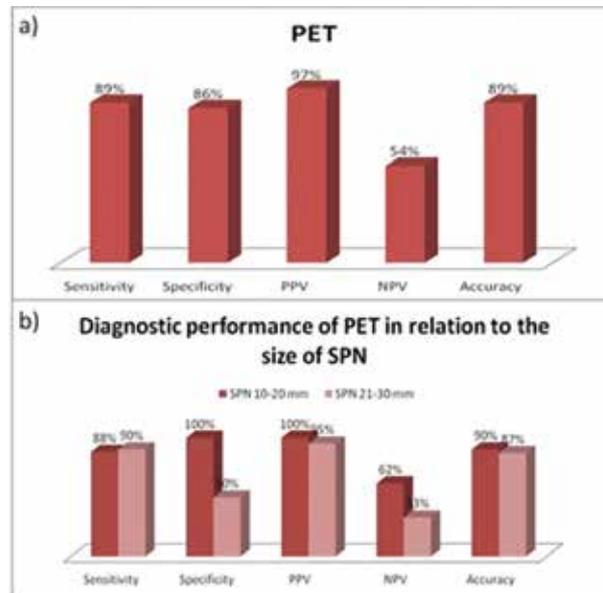


Figura 4 – a) Performance diagnostica della PET. b) Performance diagnostica della PET in relazione alla misura del nodulo polmonare solitario.



La performance diagnostica della FBS in relazione alla dimensione della lesione è risultata: sensibilità 35%; specificità del 100%; PPV 100%, NPV 23%; Accuratezza 45% per NPS tra 10-20 mm; per noduli di 21-30 mm, invece, sensibilità 58%; specificità del 100%; PPV 100%, NPV 20%; accuratezza 62% (Fig. 3b).

Abbiamo calcolato sensibilità, specificità, VPP, VPN ed accuratezza della PET in relazione alla diagnosi. Abbiamo valutato, inoltre, gli stessi parametri in relazione alla dimensione della lesione periferica esaminata (Fig. 4).

La performance diagnostica della PET ha comportato: sensibilità 89%; la specificità 86%; PPV 97%, NPV 54%; Accuratezza 89% (Fig. 4a).

La prestazione diagnostica della PET per NPS < 20 mm e tra 20-30 mm NPS era rispettivamente: sensibilità 88% vs 90%; specificità del 100% vs 50%; PPV 100% vs 95%, NPV 62% vs 33%; accuratezza 90% vs 87% (Fig. 4b).

Sono state calcolate, infine, la sensibilità, la specificità, il VPP, il VPN e l'accuratezza di TC-PET + FBS in relazione alla diagnosi finale. Abbiamo analizzato gli stessi risultati in relazione alla dimensione della lesione periferica esaminata (Fig. 5). La performance diagnostica di FBS + TC-PET ha comportato: sensibilità 93%; specificità 85%; PPV 92%, NPV 66%; Accuratezza 92% (Fig. 5a). La performance diagnostica di FBS + PET per NPS di 10-20 mm e 20-30 mm NPS è stata rispettivamente: sensibilità 92 vs 95%; specificità del 100 vs 50%; PPV 100 vs 94%; VAN 71 vs 50%; accuratezza 93 vs 90% (Fig. 5b).

La performance diagnostica della PET, FBS e le due procedure combinate, rispettivamente hanno presentato: sensibilità 44, 89 e 93%; specificità del 100, 86 e 86%; PPV 100, 97 e 97%; VAN 21, 54 e 66% e accuratezza 52, 89 e 92% (Fig. 6).

Figura 5 – a) Performance diagnostica di PET + FOB. b) Performance diagnostica di PET + FOB in relazione alla misura del nodulo polmonare solitario.

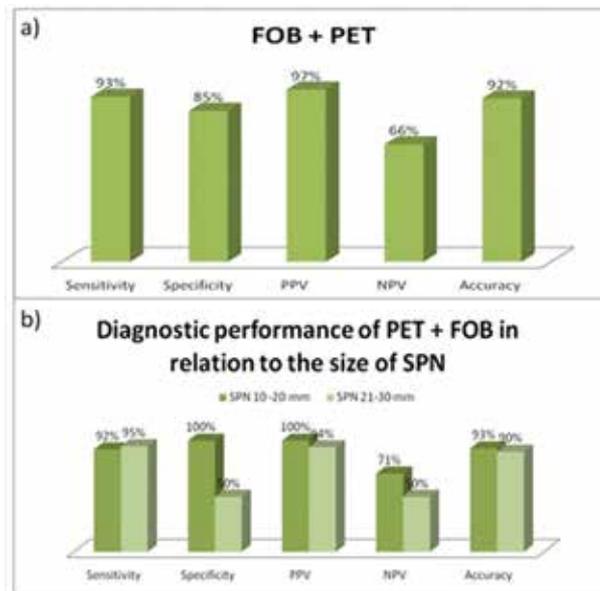
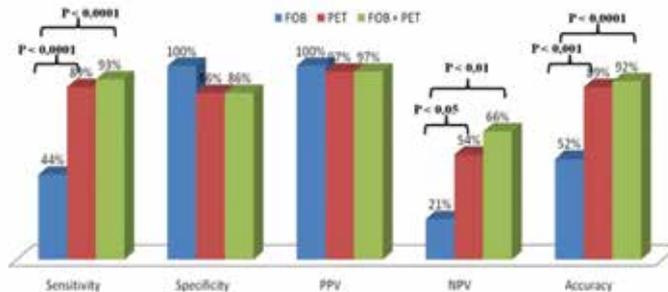


Figura 6 – Comparazione della performance diagnostica di FOB, PET e FOB + PET.



#### 4. Discussione

I noduli polmonari solitari (SPN) sono comunemente riscontrati nella pratica clinica e il loro numero è destinato ad aumentare considerevolmente con l'accresciuta attenzione ad escludere patologie polmonari tra cui il cancro del polmone<sup>1-15</sup>. La loro gestione è complessa, e molteplici fattori clinici devono essere considerati. Le tre strategie di gestione comunemente applicate ai noduli polmonari solitari sono attenta un'attenta osservazione nel tempo, gli esami strumentali diagnostici e/o un intervento chirurgico diagnostico<sup>20</sup>. La strategia ottimale viene scelta sulla base delle caratteristiche individuali del paziente e della posizione del nodulo polmonare solitario<sup>21</sup>.

Il processo diagnostico inizia stimando la probabilità pre-test di malignità, tenendo conto della storia clinica e delle abitudini sociali del singolo paziente, oltre alle caratteristiche morfologiche del nodulo<sup>2,15</sup>. Per questo tipo di valutazione, il modello più ampiamente validato è stato sviluppato da ricercatori presso la Mayo Clinic utilizzando più sistemi di analisi per identificare i sei fattori predittivi indipendenti di malignità che erano: età avanzata, storia di fumo in corso o pregressa, la storia di neoplasie extra-toraciche oltre 5 anni prima della individuazione dei noduli, diametro del nodulo, aspetto stellato e localizzazione nei lobi superiori. Questo calcolo di rischio di malignità nel nodulo solitario del polmone, stima la probabilità di malignità del nodulo identificando i pazienti a basso rischio (< 5%), rischio intermedio (5-65%), ad alto rischio (> 65%)<sup>12</sup>. Altri aspetti importanti nella valutazione della possibile malignità di SPN ed utili nella pratica clinica, erano presenza dell'emottisi, le caratteristiche SPN (tasso di crescita, spessore della parete della cavità, la presenza di calcificazione) ed ulteriori caratteristiche come enhancement alla TC con mezzo di contrasto ed indice SUVmax alla PET<sup>14,19</sup>. Le comorbidità dei pazienti ed il loro rischio a presentare complicanze durante le manovre, dovrebbero essere tenuti in considerazione, al fine di stabilire un corretto approccio diagnostico prima che terapeutico. La conoscenza dei benefici e dei rischi del trattamento consente ai medici di scegliere la strategia ottimale. I vantaggi e rischi della chirurgia devono essere valutati attentamente<sup>11</sup> e la letteratura suggerisce un ruolo solo marginale della broncoscopia nell'algoritmo gestionale del SPN<sup>16</sup>. In studi precedenti, la sensibilità di FBS con TBB nella diagnosi di noduli maligni < 2 cm variava dal 5% al 76%. La probabilità di ottenere una diagnosi certa di lesione benigna è ancora più bassa<sup>10</sup>. Per questo motivo le indicazioni del American College of Chest Physicians (ACCP) basate sull'evidenza della pratica clinica, raccomandano di eseguire TC-PET in individuo con noduli solidi, noduli indeterminati con misure > 8 mm di diametro e bassa-moderata probabilità di malignità<sup>1,11</sup>. Anche se il rendimento di broncoscopia convenzionale in questo studio è modesto, abbiamo voluto valutare il ruolo della FBS in combinazione con PET come valore aggiunto nell'iter diagnostico del SPN. La FBS è stata eseguita in combinazione alla PET in tutti i pazienti con lesione radiologica < 3 cm.

La sola FBS ha mostrato, come indicato anche in letteratura, una bassa sensibilità e accuratezza, rispettivamente 44 % e 52%, ma elevata specificità ed un alto PPV (100%) suggerendo la significativa utilità dell'esame nella caratterizzazione di SPN. L'esito della FBS può essere determinante sull'iter diagnostico-terapeutico, rilevando, per esempio, disturbi subclinici delle corde vocali o alterazioni anatomiche bronchiali inaspettate che potrebbero complicare la procedura chirurgica, evidenziare una lieve compressione estrinseca della parete bronchiale, solitamente non rilevabile con la TAC, o ancora rilevare una simultanea lesione endobronchiale centrale che potrebbe determinare importanti variazioni sulla tipologia di approccio chirurgico<sup>21</sup>. Inoltre la diagnosi endoscopica permette di escludere dall'indicazione chirurgica il paziente con lesione benigna o carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC). In caso di FBS diagnostica per lesione nodulare maligna, vi è un'indicazione definitiva alla terapia chirurgica eradicante senza necessità di eseguire biopsia intraoperatoria, evitando quindi ulteriori rischi associati a tale procedura. Per questa ragione sono stati studiati dispositivi tecnologici, come le sonde ecografiche transbronchiali, per rendere le FBS più efficace nella tipizzazione del SPN. Fortunatamente, negli ultimi dieci anni, c'è stata una maggiore attenzione da parte del settore dell'ingegneria medica per la pneumologia interventistica e si è creata una comunità di medici specialisti dedicati al fine di superare alcune delle sfide associate alla broncoscopia convenzionale nel raggiungere il piccolo SPN.

D'altro canto la PET ha una sensibilità maggiore rispetto alla FBS, che varia dal 72% al 94% per la rilevazione di malignità in noduli di 10 mm o maggior diametro. I falsi negativi alla TC- PET sono da interpretare come tumori metabolicamente meno attivi pertanto con  $SUV < 2,5$ : adenocarcinomi a predominante crescita lepidica (minimamente invasivo o in situ), adenocarcinomi mucinosi e tumori carcinoidi<sup>18,20</sup>. I falsi positivi sono risultati essere spesso il risultato di infezioni o condizioni infiammatorie, tra cui micosi endemiche, tubercolosi, noduli reumatoidi e sarcoidosi. Per queste ragioni l'esame TC-PET non è specifico della patologia tumorale<sup>17,19,20</sup>, e non può da solo portare ad una diagnosi definitiva; soprattutto quando la TC- PET è negativa nei pazienti ad alto rischio anamnestico e morfologico di malignità, è necessario ottenere il prelievo bioptico per la diagnosi e sarebbe indicata la resezione chirurgica<sup>2,18</sup>.

Il riscontro di noduli falsi positivi alla TC-PET può talvolta essere utile al clinico per individuare la presenza di un'area infiammatoria che potrebbe richiedere un differente trattamento specifico. In altri casi, le scansioni FDG-PET possono indicare qual è la posizione più adeguata per il prelievo bioptico<sup>11</sup>.

La sensibilità (89%) e specificità (86%) della TC-PET nel nostro studio è coerente con i dati e la casistica riportata in letteratura. Viene confermato inoltre che la FBS e la TC-PET prese singolarmente presentano vantaggi e svantaggi ma l'approccio integrato FBS + PET rappresenta il migliore percorso diagnostico attualmente per il SPN: dimostra che la sensibilità e la accuratezza aumentano considerevolmente (93% e 92%) rispetto ai valori dei singoli metodi. Associazione dei due esami consente una più accurata identificazione delle lesioni maligne e permette una selezione più accurata dei pazienti che presentano indicazione chirurgia.

La FBS ha dimostrato bassa sensibilità ed accuratezza ma l'indicazione ad eseguire tale indagine endoscopica viene rafforzata dall'alta specificità e dall'elevato PPV. La FBS inoltre è di fondamentale importanza per evidenziare, eventuali alterazioni anatomiche bronchiali che potrebbero complicare le dinamiche intra operatorie o per diagnosticare lesioni endobronchiali concomitanti che potrebbero portare a drastiche variazioni nell'approccio chirurgico o escluderlo completamente.

## Bibliografia

- 1 Wahidi M.M., Govert J.A., Goudar R.K. *et al.* (2007) Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer? ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* CXXXII, 94S-107S.
- 2 Ceron L., Michieletto L., Pagano V. *et al.* (2009) A rational approach to solitary pulmonary nodule. *Rassegna di patologia dell'Apparato respiratorio*, v26, n6.
- 3 Yee Ting Sim, Fat Wui Poon (2013) Imaging of solitary pulmonary nodule – a clinical review. *Quant Imaging Med Surg* III (6), 316-326.
- 4 Casalini A.G. (2007) Endoscopia bronchiale diagnostica dell'adulto. In: *Pneumologia Interventistica*. Milano: Springer-Verlag, 131-220.
- 5 Chhajed P.N., Bernasconi M., Gambazzi F. *et al.* (2005) Combining bronchoscopy and positron emission tomography for the diagnosis of the small pulmonary nodule  $< \text{or} = 3$  cm. *Chest* CXXVIII (5), 3558-3564.
- 6 Baaklini W.A., Reinoso M.A., Gorin A.B. *et al.* (2000) Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* CVII (4), 1049-1054.
- 7 Gould M.K., Donington J., Lynch W.R. *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-120S.
- 8 Patel V.K., Naik S.K., Naidich D.P. *et al.* (2013) A practical algorithmic approach to the diagnosis and management of solitary pulmonary nodules: part 2: pretest probability and algorithm. *Chest* CXLIII (3), 840-846. doi: 10.1378/chest.12-1487. Review.
  - 9 Swensen S.J., Silverstein M.D., Ilstrup D.M. *et al.* (1997) The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* XXVIII 157(8), 849-855.
  - 10 Donald R., Lazarus D.E., Ost *et al.* (2013) The Solitary Pulmonary Nodule, Deciding When to Act?. *Respiratory and critical care medicine* XXXIV (6), 748-761.
  - 11 Chhajed P.N., Bernasconi M., Gambazzi F. *et al.* (2005) Combining Bronchoscopy and Positron Emission Tomography for the Diagnosis of the Small Pulmonary Nodule  $\leq$  3 cm. *Chest* CXXVIII, 3558-3564.
  - 12 Esteva H., Becker H. (2005) Value of fiberoptic bronchoscopy in patients undergoing surgery for solitary pulmonary nodules. *Chest* CXXVIII (1), 474.
  - 13 Khan A.N., AL-Jahdali H. (2013) Value of delayed 18F-FDG PET in the diagnosis of solitary pulmonary nodule. *J Thorac Dis* V (3), 373-374.
  - 14 Kanne J.P., Jensen L.E., Mohammed T.L. *et al.* (2013) ACR appropriateness Criteria® radiographically detected solitary pulmonary nodule. *J Thorac Imaging* XXVIII, W1-W3.
  - 15 Rena O., Davoli F., Boldorini R. *et al.* (2013) The solitary pulmonary nodule in patients with previous Cancer history: results of surgical treatment. *Eur J Surg Oncol* XXXIX, 1248-1253.
  - 16 Barnett P.G., Ananth L., Gould M.K. *et al.* (2010) Cost and outcomes of patients with solitary pulmonary nodules managed with PET scans. *Chest* CXXXVII, 53-59.
  - 17 Yang P, Xu XY, Liu XJ *et al.* (2011) The value of delayed (18) F FDG-PET imaging in diagnosis of solitary pulmonary nodules: A preliminary study on 28 patients. *Quant Imaging Med Surg* I, 31-34.
  - 18 Orlacchio A., Schillaci O., Antonelli L. *et al.* (2007) Solitary pulmonary nodules: morphological and metabolic characterisation by FDG-PET-MDCT. *Radiol Med* CXII, 157-173.
  - 19 Ambrosini V., Nicolini S., Caroli P. *et al.* (2012) PET/CT imaging in different types of lung Cancer: an overview. *Eur J Radiol* LXXXI, 988-1001.
  - 20 Kwee T.C., Cheng G., Lam M.G. *et al.* (2013) SUVmax of 2.5 should not be embraced as a magic threshold for separating benign from malignant lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* XL, 1475-1477.
  - 21 Yi-Xiang J. Wang Jing-Shan Gong, Kenji Suzuki, Sameh K. (2014) Morcos. Evidence based imaging strategies for solitary pulmonary nodule. *J Thorac Dis* VI (7), July, 872-887.

# Sensibilità, specificità e valore predittivo negativo dell'EBUS-TBNA e della PET-TC nella stadiazione mediastinica del tumore del polmone: la nostra esperienza

*Anna Filomena Ferravante, Luigi Arcangelo Lazzari Agli,  
Andrea Mussoni, Lorenzo Corbetta\**

## **I. Introduzione**

### **I.1 Definizione delle zone e delle stazioni linfonodali**

Per i pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC) che non presentano metastasi a distanza la stadiazione mediastinica è fondamentale per fornire adeguate informazioni sull'estensione della malattia, guidare la scelta del trattamento e determinare la prognosi del paziente. Nel 2009 l'Associazione internazionale per lo studio del tumore del polmone (IASLC) ha introdotto una nuova mappa dei linfonodi mediastinici e polmonari. I cambiamenti apportati hanno determinato un diverso approccio alla stadiazione mediastinica. La modifica più importante dal punto di vista clinico è stata lo spostamento della linea mediana del mediastino a livello del margine paratracheale sinistro. Un'altra modifica è stata la chiara definizione dei bordi anatomici dei linfonodi<sup>1</sup>. Le stazioni linfonodali sono state inoltre raggruppate in Zone Nodali definite come aree anatomiche che includono una o più stazioni linfonodali vicine. Il concetto di zona nodale è particolarmente rilevante soprattutto nei pazienti che devono essere sottoposti ad intervento chirurgico mentre per coloro che sono suscettibili di chemio o radioterapia la precisa localizzazione anatomica delle metastasi linfonodali assume un ruolo secondario.

\* Anna Filomena Ferravante, dirigente medico di I Livello U.O. Pneumologia presso il Dipartimento di Malattie dell'Apparato Respiratorio – ASL della Romagna ambito di Rimini. Luigi Arcangelo Lazzari Agli, direttore U.O. Pneumologia presso il Dipartimento di Malattie dell'Apparato Respiratorio – ASL della Romagna ambito di Rimini. Andrea Mussoni, dirigente medico di I Livello U.O. Pneumologia presso il Dipartimento di Malattie dell'Apparato Respiratorio – ASL della Romagna ambito di Rimini. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

- Sono state individuate sette Zone Nodali così suddivise nel modo seguente<sup>1</sup>.
- Zona sopraclaveare: comprende i linfonodi cervicali inferiori e sopraclaveari.
  - Mediastino superiore: comprende i linfonodi paratracheali superiori (2R/2L), prevascolari (3a), retrotracheali (3b), paratracheali inferiori (4R/4L).
  - Zona Aorto-polmonare: comprende i linfonodi subaortici<sup>5</sup> e para-aortici<sup>6</sup>.
  - Zona sottocarenale: comprende i linfonodi sottocarenali.
  - Mediastino inferiore: comprende i linfonodi paraesofagei<sup>8</sup> e del legamento polmonare<sup>9</sup>.
  - Zona ilare/interlobare: comprende i linfonodi ilari<sup>10</sup> e interlobari<sup>11</sup>.
  - Zona periferica: comprende i linfonodi lobari<sup>12</sup>, segmentali<sup>13</sup>, subsegmentali<sup>14</sup>.

## 1.2 Tecniche utilizzate per la stadiazione mediastinica

Nella stadiazione mediastinica sono disponibili diverse tecniche di Imaging, Pneumologia Interventistica e Chirurgia Toracica, la loro applicazione ed il loro utilizzo dipende dalla disponibilità locale e dall'esperienza dell'operatore.

Le tecniche di Imaging comprendono la TC del torace e la PET-TC. La TC è la tecnica di riferimento nella valutazione della neoplasia polmonare e nella selezione delle procedure di campionamento più appropriate, non può essere utilizzata da sola nella stadiazione mediastinica a causa della sua bassa sensibilità (55%) e specificità (81%)<sup>2</sup>. La PET-TC è più accurata rispetto alla TC da sola, con una sensibilità dell'80-90% ed una specificità dell'85-95%<sup>3</sup>, nella stadiazione mediastinica, essa presenta inoltre un elevato valore predittivo negativo nel riconoscimento di metastasi linfonodali in pazienti con malattia localizzata nella parte periferica del polmone<sup>4</sup>.

Le tecniche di Pneumologia Interventistica comprendono la TBNA convenzionale, l'EUS-FNA e l'EBUS-TBNA.

In pazienti con malattia potenzialmente resecabile la TBNA convenzionale ha una sensibilità del 78% ed una Specificità del 100% per la stadiazione mediastinica<sup>5</sup>, i fattori predittivi di successo della metodica sono legati alla dimensione dei linfonodi da campionare (> 15-20 mm di asse corto), le stazioni linfonodali campionate (7-4R) e l'esperienza dell'operatore<sup>6</sup>. EUS-FNA ed EBUS-TBNA permettono di campionare un maggior numero di stazioni linfonodali consentendo l'identificazione dei linfonodi del mediastino superiore in particolare le stazioni 2R/2L 4R/4L e 7, i linfonodi della regione ilare stazioni 10 e 11 fino ai linfonodi periferici, stazione 12. L'EUS permette di visualizzare oltre ai linfonodi del mediastino superiore compresa la stazione 4L, quelli del mediastino inferiore stazioni 7, 8 e 9<sup>1</sup>. Con entrambe le metodiche è possibile visualizzare e campionare linfonodi con un asse corto > 5mm<sup>7</sup>, è stato stabilito un numero di almeno 3 passaggi per stazione mentre per evitare la contaminazione dei campioni utilizzando un singolo ago l'ordine di campionamento deve partire dai linfonodi più distali dalla lesione (N3) a quelli più prossimali (N1). Le diverse meta-analisi di EUS-FNA da solo, EBUS-TBNA da solo e combinati EUS+EBUS riportano una sensibilità del 83-94% nella stadiazione mediastinica del tumore del polmone<sup>8-9-10</sup>.

Le tecniche di Chirurgia Toracica comprendono la Mediastinoscopia cervicale o la Videomediastinoscopia (VAM) che permettono di campionare tutti i linfonodi ipsilaterali e controlaterali del mediastino superiore. La toracoscopia chirurgica Video-assistita (VATS), una manovra più invasiva rispetto alle precedenti può essere utilizzata per campionare i linfonodi para-aortici (stazione 6) e subaortici (stazione 5)<sup>11-12</sup> che possono essere campionati anche mediante Mediastinoscopia Anteriore.

### **1.3 Regole per la stadiazione mediastinica prima dell'intervento chirurgico<sup>13</sup>**

- La stadiazione mediastinica è indicata se è presente almeno uno dei seguenti criteri:
- linfonodi aumentati di dimensioni alla TC;
- tumori centrali in contatto con il mediastino;
- lesione primitiva con SUV basso;
- sospetto coinvolgimento dei linfonodi N1;
- lesione periferica di dimensioni superiori a 3 cm.

I pazienti con lesione inferiore a 3 cm localizzata nel terzo distale del polmone in assenza di segni TC e PET di coinvolgimento linfonodale (stadio I) possono essere sottoposti ad intervento chirurgico senza bisogno di eseguire la stadiazione mediastinica, per la bassa percentuale di falsi negativi che è stata stimata tra il 3 e il 6%.

In caso di riscontro di linfonodi aumentati di dimensione alla TC o PET-positivi è necessaria la conferma tessutale prima di procedere ad intervento chirurgico. In questi casi l'eco-endoscopia mediante EBUS-TBNA o EUS-FNA è la prima scelta in quanto minimamente invasiva e con un'alta sensibilità nell'individuare metastasi dei linfonodi mediastinici. L'uso combinato delle tecniche endoscopiche e chirurgiche permette di ottenere una elevata accuratezza diagnostica. Nei pazienti con tumori localizzati nel lobo superiore di sinistra i linfonodi subaortici<sup>5</sup> e para-aortici<sup>6</sup> se aumentati di dimensioni alla TC o PET positivi possono essere campionati quasi esclusivamente mediante tecnica chirurgica.

## **2. Scopo dello studio**

L'obiettivo dello studio è stato quello di valutare la sensibilità, la specificità e il valore predittivo negativo della PET-TC e dell'EBUS-TBNA in pazienti con neoplasia polmonare afferenti al nostro centro, in cui era stata valutata la necessità di stadiazione mediastinica pre-operatoria e successivamente sottoposti ad intervento chirurgico. I dati ottenuti sono stati poi confrontati con quelli presenti in letteratura.

## **3. Materiali e metodi**

Nel periodo compreso tra febbraio 2012 e luglio 2016, sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 361 pazienti. Sono stati inclusi nello studio 22 pazienti che hanno effettuato una stadiazione mediastinica sistematica con EBUS-TBNA e/o EUS-FNA prima di essere operati. Sono stati esclusi quelli avviati direttamente alla chirurgia oppure sottoposti a stadiazione mediastinica mediante TBNA convenzionale. I dati degli esami eseguiti sono stati desunti dal database per la gestione del Day-Hospital utilizzato presso la nostra unità operativa e dalle cartelle cliniche elettroniche del nostro nosocomio. Di tutti i pazienti è stata valutata la localizzazione e le dimensioni della lesione primitiva, la presenza di linfadenomegalie mediastiniche alla TC del torace (asse corto > 1 cm) e la presenza di PET positività a livello della lesione e del mediastino (SUV > 2,5). Sono stati raccolti tutti i referti dell'EBUS-TBNA, dove erano indicate le stazioni linfonodali campionate ed i relativi esami istologici e citologici. Sono stati poi raccolti i report dei successivi interventi chirurgici con i rispettivi esami istologici. Sono stati inoltre raccolti i dati relativi al follow-up

radiologico nei pazienti in cui, in corso di intervento chirurgico, non erano stati asportati i linfonodi precedentemente campionati.

I 22 pazienti considerati presentavano caratteristiche all'Imaging che imponevano un approfondimento diagnostico mediastinico con EBUS-TBNA: 4 avevano linfonodi ilari PET+, 1 una lesione periferica maggiore di 3 cm e linfonodi ilari PET+, 2 una lesione centrale, 4 una lesione periferica maggiore di 3 cm e linfonodi mediastinici PET+, 8 linfonodi mediastinici PET+, 1 una lesione centrale e linfonodi mediastinici PET+, 1 una lesione periferica maggiore di 3 cm e linfonodi ilari e mediastinici PET+; in due casi è stata eseguita una ristadiatione mediastinica dopo chemioterapia neoadiuvante.

In tutti i pazienti è stato campionato almeno un linfonodo mediastinico al fine di valutare lo stato N2 della malattia.

Tutte le broncoscopie sono state eseguite in sedazione profonda, con ossigenazione/ventilazione assicurate attraverso broncoscopio rigido o maschera laringea. L'EBUS-TBNA è stata eseguita in ogni paziente con Ecobroncoscopio Olympus (BF type UC180F, olympus America Inc, center Valley, PA) utilizzando un ago dedicato da 22 Gauge. Il linfonodo da aspirare è stato visualizzato per via ultrasonografica utilizzando un trasduttore da 7.5 MHz. Un palloncino riempito di soluzione salina è stato generalmente utilizzato per ottenere una migliore immagine ecografica permettendo una corretta adesione della sonda alla parete tracheale e bronchiale. La verifica della presenza di vasi è stata effettuata mediante l'utilizzo del Color Doppler. L'ago è stato inserito sotto visualizzazione endoscopica ed ecografica all'interno del linfonodo tenendo conto dell'angolo di circa 20° tra ago e trasduttore. La suzione è stata applicata nella maggior parte dei casi nell'intento di ottenere maggior materiale. Il materiale aspirato è stato posto su vetrini alcuni dei quali sono stati colorati con Diff-Quick per essere visionati per valutare l'adeguatezza del campione, mentre i restanti sono stati lasciati a secco o in alcool per le colorazioni successive effettuate in laboratorio; oppure raccolto per ottenere il citoincluso o il coagulo (tissue clot core).

Sono stati considerati campioni linfonodali adeguati quelli in cui era presente materiale consistente con l'architettura linfonodale (campioni istologici) o la prevalenza di linfociti > 30% (campioni citologici)<sup>14</sup>.

#### 4. Statistica

I risultati ottenuti con la PET-TC e l'EBUS-TBNA sono stati confrontati con i linfonodi asportati in corso di intervento chirurgico o con linfonodi sottoposti a follow-up radiologico. Nel confronto tra PET-TC e chirurgia sono stati considerati veri positivi (VP) tutti i linfonodi PET+ risultati sede di metastasi all'esame istologico, veri negativi (VN) tutti i linfonodi PET- risultati indenni da lesioni metastatiche all'esame istologico, falsi positivi (FP) tutti i linfonodi PET+ indenni da metastasi all'esame istologico e falsi negativi tutti i linfonodi PET- risultati positivi all'esame istologico.

Nel confronto EBUS-TBNA e chirurgia sono stati considerati veri positivi (VP) tutti i linfonodi risultati sede di metastasi linfonodali sia all'EBUS-TBNA che all'esame istologico, veri negativi (VN) tutti i linfonodi negativi sia all'EBUS-TBNA che all'esame istologico della chirurgia, falsi negativi (FN) i linfonodi adeguati negativi all'EBUS-TBNA ma positivi all'esame istologico della chirurgia, falsi positivi (FP) i linfonodi negativi all'EBUS-TBNA ma positivi all'esame istologico della chirurgia.

I dati di sensibilità e accuratezza diagnostica sono stati calcolati come 'percentuale' dei linfonodi campionati.

## 5. Risultati

Nei 22 pazienti operati il confronto tra PET-TC e chirurgia è stato eseguito su un totale di 57 linfonodi asportati chirurgicamente ed esaminati. Di questi 4 erano veri positivi, 31 veri negativi, 21 falsi positivi e 1 falso negativo.

Analizzando i dati ottenuti, la PET-TC ha dimostrato di avere un elevato Valore predittivo negativo, pari al 97%, mentre il valore predittivo positivo è risultato essere molto basso, pari al 16%.

La sensibilità della metodica era pari all'80% e la specificità al 60%.

Nei 41 linfonodi campionati con EBUS-TBNA, 28 sono stati asportati chirurgicamente per cui è stato possibile eseguire il confronto tra i gli esami cito-istologici, mentre 13 sono stati sottoposti a follow-up radiologico valutando l'eventuale incremento dimensionale alla TC di controllo a 6 mesi.

Dei 41 linfonodi campionati 2 erano veri positivi, 38 veri negativi e 1 falso negativo, mentre come atteso, non ci sono stati falsi positivi.

Inoltre l'unico linfonodo falso negativo è stato ottenuto in un paziente sottoposto a ri-stadiazione mediastinica dopo chemioterapia neoadiuvante<sup>15</sup>.

Il valore predittivo negativo dell'EBUS-TBNA è stato pari al 90%, il valore predittivo positivo del 100%.

La sensibilità pari al 66% e la specificità pari al 100%.

Sono stati inoltre analizzati i dati di sensibilità e specificità della TC del torace sempre in confronto all'esame istologico definitivo dopo intervento chirurgico. Sono stati considerati TC positivi linfonodi con asse corto superiore al centimetro. In totale sono stati esaminati 57 linfonodi così suddivisi: 1 vero positivo, 39 veri negativi, 13 falsi positivi 4 falsi negativi. La sensibilità della TC del torace nell'individuare linfonodi con malattia metastatica è risultata essere del 20%. La specificità era invece pari al 75% con un valore predittivo negativo del 91%.

## 6. Discussione

Una adeguata stadiazione dei pazienti con tumore del polmone è necessaria per una ottimale pianificazione delle opzioni terapeutiche, soprattutto alla luce delle ultime linee guida sulla stadiazione mediastinica nei pazienti con NSCLC candidabili ad intervento chirurgico<sup>16</sup>. In questo contesto l'uso combinato di tecniche di Imaging, Pneumologia Interventistica e Chirurgia Toracica, deve permettere di eseguire una corretta selezione dei pazienti. Nel nostro studio abbiamo preso in esame le tecniche di stadiazione disponibili e valutato la loro adeguatezza diagnostica, in un sottogruppo molto selezionato di pazienti, confrontandole con l'esame istologico definitivo.

Per quanto riguarda il confronto della PET-TC con la chirurgia, nella nostra esperienza, si è evidenziato un basso valore predittivo positivo e una ridotta specificità che è risultata essere intorno al 60%, valore inferiore, rispetto ai dati forniti dalle linee guida ESTS del 2013 per la stadiazione mediastinica preoperatoria dei tumori non a piccole cellule (16), che per questo esame diagnostico riportano una specificità del 85-95%. Questo risultato può essere spiegato dalla tipologia di pazienti selezionati, in quanto sono stati presi in considerazione solo pazienti con PET-TC positiva e successivo EBUS-TBNA negativo, non considerando quelli in cui l'EBUS-TBNA ha confermato i risultati ottenuti alla PET-TC. Sempre a proposito della PET-TC si è confermato il suo valore predittivo negativo pari al 97% con una elevata sensibilità 80%, dati allineati a quelli riportati nelle suddette linee guida che oscillano tra l'80 e il 90%.

Per quanto concerne l'EBUS-TBNA invece si conferma il suo ruolo cardine nella stadiazione mediastinica della neoplasia polmonare, avendo noi ottenuto un valore predittivo negativo del 90% e una specificità del 100%, assolutamente in linea con i dati forniti da diverse metanalisi presenti in letteratura<sup>9</sup>. La sensibilità dell'EBUS-TBNA è risultata del 66% valore inferiore rispetto a quelli riportati nella metanalisi di Zhang<sup>9</sup> dove la sensibilità di EBUS-TBNA ed EUS FNA in combinazione è pari all'86%. Questo può essere dovuto all'esiguità del campione, confermata dal fatto che sui 41 linfonodi esaminati, si è verificato un solo falso negativo, in un paziente sottoposto a ristadiatione mediastinica dopo chemioterapia neoadiuvante e successivo intervento chirurgico. In questo caso sarebbe stato necessario sottoporre il paziente a Mediastinoscopia come indicato dalle linee guida ESTS, visto il ridotto valore predittivo negativo dell'EBUS-TBNA in questo tipo di pazienti<sup>15</sup>.

## 7. Conclusioni

In linea con quanto riportato in letteratura nel nostro studio la PET-TC è risultata non essere un test definitivo nella stadiazione mediastinica del tumore del polmone e quindi deve essere associata a successive conferme biottiche sia in caso di test positivo sia in caso di test negativo nelle particolari circostanze che sono state precedentemente indicate. Altresì abbiamo confermato l'elevato valore predittivo negativo della PET-TC. L'EBUS-TBNA si conferma come metodica di riferimento nella stadiazione mediastinica del tumore del polmone<sup>13</sup>.

## Bibliografia

- 1 Rusch V.W., Asamura H., Watanabe H., Giroux D.J., Rami-Porta R., Goldstraw P. (2009) The IASLC lung cancer staging project. A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* IV, 568-577.
- 2 Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T. *et al.* (2013) Methods for staging non-small cell lung cancer. Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* CXLIII (Suppl), e211s-250s.
- 3 De Leyn P., Doooms C., Kuzdzal J. *et al.* (2014) Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* XLV (5), 787-798.
- 4 Wang J., Welch K., Wang L., Kong F.-M. (2012) Negative predictive value of positron emission tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Lung Cancer* XIII, 81-89.
- 5 Deterbeck F.C., Jantz M., Wallace M., Vansteenkiste J., Silvestri G.A. (2007) American College of Chest Physicians. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> ed.). *Chest* CXXXII (Suppl 3), 202S-220S.
- 6 Bonifazi M., Zuccatosta L., Trisolini R., Moja L., Gasparini S. (2013) Transbronchial Needle Aspiration: A Systematic Review on Predictors of a Successful Aspiration. *Respiration* LXXXVI, 123-134.
- 7 Lee H.S., Lee G.K., Lee H.S., Kim M.S., Lee J.M., Kim H.Y. *et al.* (2008) Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? *Chest* CXXXIV, 368-374.

- 8 Micames C.G., McCrory D.C., Pavey D.A., Jowell P.S., Gress F.G. (2007) Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for non-small cell lung cancer staging: a systematic review and meta-analysis. *Chest* CXXXI, 539-548.
- 9 Zhang R., Ying K., Shi L., Zhang L., Zhou L. (2013) Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal lymph node staging of lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* XLIX, 1860-1867.
- 10 Gu P., Zhao Y.Z., Jiang L.Y., Zhang W., Xin Y., Han B.H. (2009) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* XLV, 1389-1396.
- 11 Funatsu T., Matsubaru Y., Hatakenaka R., Kosaba S., Yasuda Y., Ikeda S. (1992) The role of mediastinoscopic biopsy in preoperative assessment of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* CIV, 1688-1695.
- 12 Pearson F.G., Delarue N.C., Ilves R., Todd T.R., Cooper J.D. (1982) Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* LXXXIII, 1-11.
- 13 Murgu S.D. (2015) Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. *Chest* CXLVII (5),1401-1412. doi: 10.1378/chest.14-1355.
- 14 Patelli M., Lazzari Agli L., Poletti V., Trisolini R., Cancellieri A., Lacava N., Falcone F., Boaron M. (2002) Role of fiberoptic transbronchial needle aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. LXXIII (2), 407-411.
- 15 Herth F.J., Annema J.T., Eberhardt R., Yasufuku K., Ernst A., Krasnik M. *et al.* (2008) Endobronchial ultrasound with transbronchial needle aspiration for restaging the mediastinum in lung cancer. *J Clin Oncol* XXVI, 3346-3350.
- 16 De Leyn P., Doooms C., Kuzdzal J., Lardinois D., Passlick B., Rami-Porta R., Turna A., Van Schil P., Venuta F., Waller D., Weder W., Zielinski M. (2014) Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* XLV (5), 787-798. doi: 10.1093/ejcts/ezu028. Epub 2014 Feb 26.
- 17 Murgu S.D. (2015) Diagnosing and staging lung cancer involving the mediastinum. *Chest* CXLVII (5), 1401-1412. doi: 10.1378/chest.14-1355.



# Approccio statistico alla stadiazione mediastinica nel NSCLC: uso del software M.E.S.S.i.a. in una coorte retrospettiva

*Thomas Galasso, Loris Ceron, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduzione

La stadiazione clinica accurata della neoplasia polmonare secondo il sistema TNM è essenziale in ogni paziente per determinare l'estensione anatomica della patologia, definire la miglior strategia di trattamento e stabilire una corretta prognosi<sup>1</sup>. In assenza di metastasi a distanza è di cruciale importanza definire l'interessamento neoplastico dei linfonodi mediastinici in quanto è il fattore prognostico più importante e determinante il trattamento<sup>2,3</sup>. Ogni paziente necessita pertanto di una valutazione della presenza di metastasi nei linfonodi mediastinici. Questa valutazione si basa su metodiche di imaging (TC torace con mezzo di contrasto e PET-TC integrate), metodiche biottiche endoscopiche (TBNA convenzionale, EBUS-TBNA, EUS-FNA, EUS(B)FNA) e metodiche biottiche chirurgiche (mediastinoscopia, toracoscopia, mediastinotomia). Ciascuno di questi esami diagnostici possiede differenze in termini di sensibilità e specificità, nonché in termini di costi ed invasività per il paziente<sup>4</sup>.

Lo scopo di una stadiazione mediastinica consiste nell'individuare con il più alto grado di certezza ed il minor impatto in termini di costi e morbilità i pazienti con interessamento linfonodale mediastinico, al fine di escluderli dal trattamento chirurgico.

L'unica certezza ottenibile nello studio del mediastino è il riscontro di una positività cito-istologica linfonodale. Ma è evidente che un approccio invasivo o mini-invasivo per tutti i pazienti sarebbe associato con morbilità e costi significativi; oltretutto una negatività cito-istologica di per sé non garantisce alcuna certezza dell'indennità da malattia linfonodale.

La pratica consolidata e meno invasiva per il paziente prevede di iniziare con uno studio per immagini del mediastino mediante TC seguita abitualmente da una valutazione

\* Thomas Galasso, ASL Vercelli – Ospedale Provinciale Sant' Andrea. Loris Ceron, UOC di Pneumologia, Ospedale dell' Angelo di Mestre. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

PET, e di proseguire poi con accertamenti citologici mini-invasivi ed eventualmente invasivi in caso di negatività citologica.

Ciò che è fondamentale ricordare nell'interpretazione di un risultato che si ottiene da uno di questi test diagnostici, tutti provvisti di un certo grado di incertezza, è che non si può mai trarre un giudizio assoluto (fatta eccezione per la positività bioptica), ma solo un giudizio relativo, ovvero bisogna sempre domandarsi quale sia la probabilità che un risultato positivo/negativo ottenuto coincida con la presenza/assenza di metastasi. La risposta a questa domanda viene dalla conoscenza del *valore predittivo del test* in uso – valore predittivo positivo (VPP) o negativo (VPN) – che è determinabile conoscendo la *sensibilità* e la *specificità* del test (caratteristiche di performance intrinseche) e la *prevalenza* della malattia nel campione di soggetti indagati<sup>5</sup>.

Il valore predittivo di un test di staging è attendibile quando calcolato in casistiche omogenee di pazienti e dove la prevalenza della malattia linfonodale è espressamente dichiarata. Purtroppo è frequente trovare in letteratura riferimenti anche autorevoli a valori predittivi di un test di staging senza informazioni sulle caratteristiche del campione, come se i valori predittivi fossero, al pari di sensibilità e specificità, qualità intrinseche e fisse del test stesso. Questo costituisce un elemento confondente, che porta a sostanziali disomogeneità nella interpretazione di un risultato, e spiega ad esempio il differente peso attribuito in lavori diversi ad un esame citologico negativo<sup>6,7</sup>.

Tutte le più recenti linee propongono strategie di staging differenziate in funzione del rischio stimato (probabilità a priori) di metastasi linfonodali individuando possibili scenari TC-PET, che correlano con diverse probabilità a priori di interessamento linfonodale mediastinico<sup>4,8,9</sup>:

- tumore periferico (1/3 esterno del polmone) di dimensioni  $\leq 3$  cm e senza linfadenopatie ilari (cN0) ovvero stadio Ia → rischio basso;
- tumore centrale (1/3 interno del polmone) o tumore  $> 3$  cm o con linfadenopatia ilare (cN1) → rischio intermedio;
- tumore con linfadenopatie mediastiniche (cN2) → rischio elevato.

Il ricorso diretto alla chirurgia è autorizzato dalle linee guida solo nel gruppo I ove una PET negativa possiede un alto valore predittivo negativo sull'interessamento linfonodale mediastinico.

Negli altri due scenari invece le linee guida raccomandano di proseguire con accertamenti bioptici linfonodali, iniziando con le tecniche endosonografiche mininvasive (EBUS, EUS, possibilmente in combinazione) come iniziale test di scelta rispetto alla stadiazione chirurgica, poiché migliorano la stadiazione linfonodale, riducono il numero di toracotomie futili<sup>10</sup> e sono cost-effective<sup>11,12</sup>.

Le strategie raccomandate dalle linee guida considerano implicitamente le probabilità a priori di interessamento linfonodali, identificando situazioni nelle quali uno stesso riscontro (per esempio una PET negativa), può essere conclusivo per la decisione chirurgica, ed altre nelle quali sono necessarie ulteriori indagini a causa di una elevata probabilità di riscontro inatteso di metastasi.

Questo approccio, seppur faccia un implicito riferimento ad un concetto di probabilità, non suggerisce criteri obiettivi per valutare il grado di rischio di presenza di metastasi in caso di citologia negativa, lasciando ampio margine alla discrezionalità del clinico. Infatti nella suddetta evenienza le linee guida ACCP suggeriscono genericamente di procedere con una biopsia chirurgica invasiva «se il sospetto clinico di malattia linfonodale rimane

ancora alto» senza fornire alcuna misura concreta di sostegno a questo enunciato, che è ovviamente declinabile in maniera diversa da caso a caso<sup>4</sup>.

Ceron *et al.* hanno proposto un superamento di tale limite mediante un approccio alla stadiazione mediastinica ragionato, probabilistico e basato sull'evidenza, in analogia con quanto si è verificato già nello studio del nodulo polmonare solitario, ove sono stati sviluppati numerosi calcolatori in grado di stimarne la probabilità di malignità<sup>13</sup>.

La proposta di Ceron integra i fattori prognostici nella neoplasia polmonare (fattori di rischio per N2) con le performances dei vari tests diagnostici, consentendo di dare al risultato di ogni indagine un giudizio non assoluto, bensì messo in relazione alla probabilità pretest ottenuta dalle indagini che l'hanno preceduta. Per ottenere questo obiettivo si è applicato il teorema di Bayes (enunciato dettagliatamente nel prossimo paragrafo) che consente di effettuare un calcolo accurato della probabilità residua di localizzazioni linfonodali mediastiniche dopo che un certo numero di indagini di studio del mediastino sono state eseguite. Questa misura oggettiva della probabilità finale costituisce un mezzo semplice di valutare quando un paziente, possa essere sottoposto alla chirurgia o, all'opposto, siano necessarie ulteriori indagini<sup>13,14</sup>.

Idealmente si dovrebbe adottare una strategia di staging pre-operatorio che riduca la probabilità post-test al di sotto della soglia di sensibilità diagnostica oggi ottenibile con una stadiazione mediastinica completa (< 5% di probabilità di riscontro operatorio di metastasi mediastiniche occulte, come riportato da Dooms in Lung Cancer Monograph). Più realisticamente secondo il gruppo di lavoro dell'European Society of Thoracic Surgery (ESTS) appare accettabile un tasso < 10% di malattia linfonodale riscontrato all'intervento chirurgico<sup>8</sup>. Ceron *et al.* hanno proposto un valore soglia intorno al 7-8% in quanto una valutazione economica delle varie strategie stadiative ha dimostrato che quando la probabilità finale di metastasi mediastiniche viene ridotta al di sotto di tale valore il percorso stadiativo diventa economicamente vantaggioso, e che ulteriori accertamenti comportano un aggravio della spesa senza significativi vantaggi<sup>15</sup>. Pertanto la possibilità di calcolare con il supporto statistico in maniera accurata la probabilità post-test di interessamento linfonodale migliora potenzialmente anche l'impiego degli strumenti e delle risorse disponibili in termini costi-beneficio.

## 2. Il progetto M.E.S.S.i.a.

L'intero lavoro effettuato da Ceron – incluso lo sviluppo di un software di calcolo dedicato – è stato denominato M.E.S.S.i.a. Project (Mediastinal Evaluation with Statistical Support – Instant Approach) ed è stato pubblicato su un sito web (<<http://www.messia-project.com>>).

Sul sito web sono descritti nel dettaglio tutti i dati della fase di modeling ed i dati bibliografici. Inoltre è disponibile il calcolatore sia per un uso esteso che per una raccolta di dati per finalità statistiche.

In sintesi il processo di costruzione dell'algoritmo statistico proposto da Ceron è costituito di 3 fasi analitiche.

Il primo passo è stato stabilire le probabilità 'a priori' di metastasi mediastiniche presenti in situazioni neoplastiche diverse, cioè di stabilire le probabilità sulla base di alcune variabili fondamentali come la sede del tumore (centrale o periferica), l'istotipo, le dimensioni, il rapporto con la pleura. Tale lavoro è particolarmente complesso, in quanto i dati della letteratura sono spesso disomogenei per le diverse modalità di stratificazione dei campioni o di raccolta dei dati; spesso le informazioni non sono direttamente

disponibili ed entrano nella composizione di endpoints secondari, per cui vengono talora citati solo di sfuggita in discussione. Gli elementi che dall'esame della letteratura sono apparsi capaci di entrare nella definizione della probabilità a priori sono risultati: dimensioni, sede (centrale o periferica), contatto con la pleura, istotipo, valore del CEA, presenza di un interessamento N1 clinico (linfonodi ilari di dimensioni aumentate o captanti alla PET).

Il secondo passo è stato definire le probabilità a priori di metastasi mediastiniche in caso di una neoplasia con fattori di rischio multipli (dimensioni, sede centrale, contatto con la pleura, aumento del CEA). In sintesi Ceron stabilisce che, partendo dai valori di probabilità legati alle dimensioni di T, in presenza di più fattori di rischio domini il fattore di rischio maggiore.

La terza fase di costruzione dell'algoritmo è basata sull'applicazione del teorema matematico di Bayes che consente una misura quantitativa della probabilità post-test di malattia linfonodale a partire dalla probabilità pre-test della malattia (ovvero P, probabilità a priori, prima che qualunque test sia impiegato). La formula del teorema di Bayes per il calcolo è la seguente:

$$\text{Probabilità post-test} = \frac{\text{Odds} \times \text{LR1} \times \text{LR2} \times \text{LR3} \dots}{1 + (\text{Odds} \times \text{LR1} \times \text{LR2} \times \text{LR3} \dots)} \times 100$$

Con *Odds* si intende il rapporto tra la probabilità di malattia e la probabilità del suo evento complementare di non malattia [P / (1-P)]. La *Likelihood ratio* (LR) – tradotto in italiano *rapporto di verosimiglianza* – è l'indice di accuratezza di un test, che combina i risultati dei tests tra i soggetti sani e malati. LR + di un risultato positivo è il rapporto tra la percentuale di risultati positivi nei soggetti malati e la percentuale di risultati positivi nei non malati. LR – di un risultato negativo è il rapporto tra la percentuale di risultati negativi nei soggetti malati e la percentuale di risultati negativi nei soggetti sani. *Likelihood ratio* positive (LR+) e negative (LR-) si ricavano dai valori di sensibilità e specificità con queste formule:

$$\begin{aligned} \text{LR+} &= \text{sensibilità} / (1\text{-specificità}) \\ \text{LR-} &= (1\text{-sensibilità}) / \text{specificità} \end{aligned}$$

Il software di calcolo basato sull'algoritmo statistico è disponibile sul sito <<http://www.messiaproject.com>> ove sono anche riportati maggiori dettagli sull'intero progetto. L'interfaccia del calcolatore M.E.S.S.i.a. è illustrata nella figura 1. Selezionando le informazioni iniziali relative alle caratteristiche del tumore (sede, dimensioni, contatto pleurico, istotipo, CEA, linfonodi ilari N1) si ottiene in tempo reale un valore numerico che corrisponde alla probabilità percentuale di interessamento linfonodale pre-test. In base poi agli esiti ottenuti dalle diverse indagini effettuate sul mediastino (di imaging e/o citologiche) questo numero subirà variazioni, corrispondenti alla probabilità post-test di metastasi linfonodali residua. Sulla base di precedenti valutazioni<sup>15</sup>, si è considerata raggiunta la soglia chirurgica, ovvero si è autorizzati a procedere all'intervento senza necessità di ulteriori accertamenti mediastinici, quando il valore calcolato risulta < 8% e pertanto tale risultato viene visualizzato in verde. Negli altri casi si considera la 'soglia chirurgica non raggiunta' con una visualizzazione in giallo se la probabilità post-test rimane tra l'8 ed il 10% oppure in rosso se >10%.

Figura 1 – Interfaccia del software di calcolo M.E.S.S.i.a.

### 3. Obiettivo dello studio

Valutare l'accuratezza del calcolatore M.E.S.S.i.a. nell'identificare i pazienti indenni da interessamento linfonodale mediastinico in una coorte retrospettiva chirurgica di soggetti affetti da tumore polmonare non a piccole cellule, sottoposti a resezione anatomica con dissezione linfonodale mediastinica. Il principale obiettivo è la valutazione del valore predittivo negativo del M.E.S.S.i.a.

### 4. Materiali e metodi

Sono stati selezionati retrospettivamente tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di resezione anatomica con dissezione linfonodale mediastinica, con diagnosi patologica confermata di carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), presso la UO di Chirurgia Toracica dell'Ospedale dell'Angelo di Mestre (VE) nel periodo 1 gennaio 2015-13 ottobre 2016.

Sono stati inclusi nello studio solo i pazienti di cui è risultata ancora consultabile la documentazione di imaging sia TC con Mdc che 18-FDG -PET per la stadiazione clinica.

Di ciascun paziente si è determinato, mediante il calcolatore proposto da Ceron (<http://www.messiaproject.com>), la probabilità di interessamento N2-3 in base alle caratteristiche pre-operatorie del tumore (istotipo, dimensione, sede del tumore e contatto con la pleura, incremento del CEA), alla positività del parametro N1, alla positività o negatività N2-3 della TC mdc e TC-PET nonché degli eventuali accertamenti citologici con TBNA convenzionale, EBUS-TBNA o EUS FNA.

In merito alla sede del tumore si è considerato centrale un tumore compreso tutto o in parte nel terzo interno di un campo polmonare (sede perilare); diversamente il tumore si è considerato periferico. È definito contatto pleurico la presenza di una zona più o meno estesa di indissociabilità radiologica tra tumore e superficie pleurica (pleura parietale, mediastinica, diaframmatica e scissure), compresa la presenza di strie di collegamento del tumore con la pleura. Sono stati previsti i due istotipi più frequenti, adenocarcinoma e carcinoma squamoso; se l'istologia non è nota il sistema assume l'istotipo adenocarcinoma, più frequente e con rischio maggiore di diffusione metastatica; in presenza di altri istotipi non a piccole cellule si adotta la stessa scelta (ADK).

Alla TC torace con mdc le dimensioni dei linfonodi vengono calcolate misurando il diametro minore; un linfonodo viene considerato patologico quando il diametro minore

è  $\geq 1$  cm. Per linfonodi  $\geq 8$  mm si considera positiva una PET quando il SUV sia  $\geq 2,5$  e dubbia per SUV tra 1 e 2,5; per linfonodi  $< 8$  mm un valore del SUV  $> 1$  deve essere considerato positivo. Un risultato dubbio va trattato come un positivo. In ogni caso, nella valutazione del risultato della PET, sul valore numerico del SUV prevale il giudizio del Medico Nucleare.

Le tecniche citologiche (EBUS ed EUS) sono state impiegate secondo i criteri di accuratezza suggeriti dalla letteratura<sup>16,17</sup>. Sono stati campionati tutti i linfonodi positivi alla PET e tutti i linfonodi di diametro  $\geq 5$  mm; per ogni linfonodo è stato eseguito un minimo di 3 prelievi per EBUS/EUS e di 5 prelievi per TBNA convenzionale se ROSE non disponibile. Nel calcolatore sono stati impostati i valori di sensibilità e specificità per ciascuna metodica, sulla base dei più recenti robusti dati di letteratura (Tab. 1).

I risultati di probabilità post-test di interessamento linfonodale ottenuti dal calcolatore sono stati confrontati con gli esiti ottenuti dalla stadiazione patologica del mediastino.

Obiettivo primario è la determinazione del valore predittivo negativo del M.E.S.S.i.a. in caso di raggiungimento della soglia chirurgica predeterminata, inferiore all'8%.

Obiettivo secondario la valutazione del valore predittivo positivo (in caso di soglia chirurgica non raggiunta) e dell'accuratezza complessiva mediante analisi della curva ROC (Receiver Operating Characteristic) con software Medcalc.

*Tabella 1 – Valori di sensibilità, specificità e likelihood ratios impostati nel software di calcolo M.E.S.S.i.a. utilizzato per lo studio.*

Esame	Sens (%)	Spec (%)	LR+	LR-
TC	55	80	2,75	0,562
PET (LN $< 1$ cm )	75	93	10,714	0,269
PET (LN $\geq 1$ cm)	91	78	4,136	0,115
TBNA	78	99	78	0,222
EBUS/EUS	90	99	90	0,101

## 5. Risultati

Sono stati analizzati 108 pazienti (73 uomini, 35 donne; età media all'intervento 69).

La diagnosi istologica chirurgica è stata adenocarcinoma polmonare in 91 soggetti e carcinoma squamocellulare in 17. Alla stadiazione clinica pre-operatoria con TC e PET si sono riscontrati 50 pazienti in stadio Ia (46,2%), 19 in stadio Ib (17%), 18 in stadio IIa (16%), 4 in stadio II b (3,7%) e 17 in stadio IIIa (15,7%). L'istologia del tumore era disponibile in 36 pazienti prima dell'intervento (ADK n = 23; SCC n = 13). Il dosaggio del marker sierico CEA era disponibile in soli 18 pazienti (negativo n = 13; positivo n = 5).

Sono state effettuati nel complesso 5 accertamenti citologici mediante TBNA convenzionale; 13 esami ecoendoscopici con EBUS; 1 mediastinoscopia cervicale. Nei 13 casi di studio con EBUS l'agoaspirazione linfonodale è stata praticata solo in 9 soggetti perché nei restanti 4 casi i linfonodi non risultavano visibili o inferiori a 5 mm di diametro.

Gli interventi chirurgici effettuati sono stati: lobectomia superiore sinistra (n = 30), lobectomia superiore destra (n = 27), lobectomia inferiore sinistra (n = 24), lobectomia inferiore destra (n = 20), resezione atipica lobo superiore sinistro + lobo inferiore sinistro (n

= 1), lobectomie del medio (n = 3) resezione atipica lobo superiore destro + lobo inferiore destro (n = 1), lobo superiore destro + lobo medio (n = 1).

Alla stadiazione patologica si è riscontrato un interessamento N0 in 86 pazienti su 108 (86%), N1 in 11 pazienti (10%) e N2 in 11 pazienti (10%). Nessun paziente con linfonodopatia N3 era presente in questa casistica. Gli 11 pazienti con stadiazione patologica N2 erano così distribuiti: T1aN2 (n = 3); T2aN2 (n = 5); T3N2 (n = 3).

La stadiazione clinica, i valori di probabilità calcolati con il software M.E.S.S.i.a. e la rispettiva stadiazione chirurgica di ciascun paziente sono riportati nella tabella 2; 42 su 108 soggetti (39%) sono stati valutati dal software come 'compatibili con indicazione chirurgica' in quanto con probabilità post-test calcolata < 8%. In questo gruppo di pazienti (costituito al 70% da pz in stadio clinico I) – non si è riscontrato alcun N2 positivo alla stadiazione patologica. Pertanto il valore predittivo negativo del M.E.S.S.i.a., se si impiega il valore soglia del 8%, in questa casistica è risultato del 100% (VN = 42, FN = 0). I restanti 66 (61%) pazienti non raggiungono la soglia chirurgica al calcolatore M.E.S.S.i.a. Di questi 11 hanno presentato positività N2 allo staging patologico.

Tabella 2 – Stadiazione clinica, valori di probabilità calcolati con il software M.E.S.S.i.a., e rispettiva stadiazione chirurgica per singolo paziente della casistica (in grassetto i pazienti N2 positivi alla stadiazione chirurgica).

Paziente	Staging clinico	M.E.S.S.i.a. (%)	Staging patologico
1	I a	2	pT1aN0
2	I b	6	pT2aN0
3	I a	13	pT1aN0
4	II a	26	pT1aN0
5	I a	25	pT1bN0
6	III a	2	pT1bN0
7	<b>III a</b>	<b>16</b>	<b>pT2aN2</b>
8	I a	6	pT1bN0
9	<b>I b</b>	<b>8</b>	<b>pT2aN2</b>
10	III a	7	pT2aN0
11	I b	8	pT2aN0
12	II a	26	pT1aN1
13	I a	8	pT1aN0
14	I a	8	pT1aN0
15	I a	1	pT1aN0
16	I b	13	pT1aN0
17	I a	8	pT1aN0
18	I a	2	pT1aN0
19	I b	4	pT2aN0
20	I a	3	pT1bN0
21	I a	2	pT1bN0
22	III a	11	pT1bN0
23	I b	13	pT2aN0
24	I a	8	pT1aN0
25	II a	26	pT2bN1

Paziente	Staging clinico	M.E.S.S.i.a. (%)	Staging patologico
26	II a	26	pT1bN0
27	I a	8	pT1bN0
28	I a	8	pT1bN0
29	II a	3	pT2aN0
30	II a	26	pT2aN0
31	II a	26	pT2aN1
32	I a	26	pT2aN0
33	II a	26	pT1aN0
<b>34</b>	<b>II b</b>	<b>13</b>	<b>pT3N2</b>
<b>35</b>	<b>II a</b>	<b>26</b>	<b>pT3N2</b>
<b>36</b>	<b>I a</b>	<b>8</b>	<b>pT1aN2</b>
37	II b	26	pT2bN0
38	I a	8	pT3N0
39	II a	3	pT1bN1
40	I a	8	pT1bN0
41	I a	2	pT3N1
42	I b	4	pT4N0
43	I a	25	pT1aN0
44	I b	8	pT2aN0
<b>45</b>	<b>I b</b>	<b>8</b>	<b>pT1aN2</b>
46	I a	2	pT1bN0
47	I a	8	pT2aN0
48	I a	9	pT1bN0
49	I a	6	pT1bN0
50	I b	6	pT2aN0
51	I a	1	pT1aN0
52	I a	19	pT1aN0
53	I a	2	pT1aN0
54	I b	13	pT1bN0
55	II a	26	pT1aN1
56	I b	3	pT2bN0
57	I a	6	pT1aN0
58	I b	13	pT1bN0
59	III a	14	pT3N1
60	III a	16	pT2N0
<b>61</b>	<b>II b</b>	<b>26</b>	<b>pT2aN2</b>
62	I a	2	pT1aN0
63	I b	2	pT3N1
64	II a	6	pT3N0
65	I a	8	pT1aN0
66	I a	25	pT1bN0
67	III a	21	pT1bN0
<b>68</b>	<b>II a</b>	<b>26</b>	<b>pT2aN2</b>
69	I a	2	pT1bN0

Paziente	Staging clinico	M.E.S.S.i.a. (%)	Staging patologico
70	I a	28	pT1bN0
71	I a	11	pT1aN0
72	III a	1	pT3N0
73	II a	3	pT1aN1
<b>74</b>	I b	<b>25</b>	<b>pT3N2</b>
75	II a	26	pT2aN0
76	II a	26	pT2N0
77	III a	6	pT1aN0
78	II a	8	pT3N0
79	I a	1	pT1aN0
<b>80</b>	III a	<b>27</b>	<b>pT2aN2</b>
81	III a	6	pT2bN0
82	I a	2	pT2N0
83	I a	8	pT1bN0
84	I b	19	pT1bN0
85	I a	8	pT1aN0
86	I a	2	pT1aN0
87	I a	4	pT2N1
88	III a	72	pT2aN0
89	I b	8	pT2aN0
90	II b	26	pT2bN0
91	I a	2	pT1aN0
92	III a	53	pT2aN0
93	I a	4	pT2bN0
94	I a	9	pT1aN0
95	I a	4	pT1aN0
96	I a	9	pT1bN0
97	II a	8	pT3N0
<b>98</b>	III a	<b>96</b>	<b>pT1aN2</b>
99	I a	2	pT1aN0
100	III a	16	pT1aN0
101	I a	2	pT2N0
102	I a	26	pT1aN0
103	I a	8	pT2N0
104	III a	1	pT2N1
105	I b	8	pT2bN0
106	III a	4	pT3N0
107	I b	8	pT2N0
108	I a	1	pT1aN0

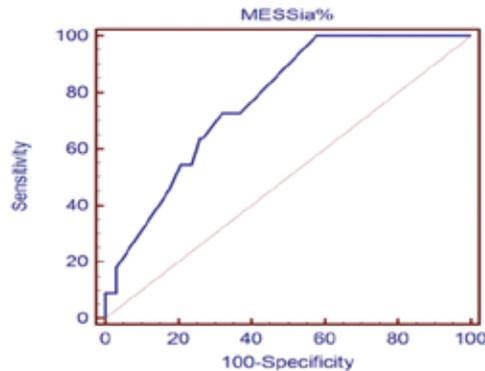
Se suddividiamo i 66 pazienti in gruppi di probabilità post-test calcolata crescente (probabilità 8-24% n = 40; 25-50% n = 23 e > 50% n = 3) la distribuzione delle positività N2 osservate allo staging patologico è pari al 12% (5/40) nella fascia 8-24%, 21% (5/23) nella seconda e 33% (1/3) nella terza (Tab. 3).

Tabella 3 – Distribuzione di pN2 (ovvero positività allo staging patologico) per gruppi di pazienti suddivisi secondo il valore post-test calcolato mediante software M.E.S.S.i.a.

Intervallo di valore post-test *	numero di pazienti	pazienti pN2 positivi (n)	pazienti pN2 positivi (%)
0-7%	42	0	0%
8-12%	27	3	11%
13-24%	13	2	15,00%
25-50%	23	5	22,00%
> 50%	3	1	33%

L'analisi mediante curva ROC ha prodotto un valore di AUC pari a 0,773 [95%CI 0,683-0,848] ( $p < 0,001$ ) corrispondente ad un test moderatamente accurato secondo la classificazione di Swets<sup>18</sup>. Nella figura 2 è illustrata la curva ROC del M.E.S.S.i.a. L'intervallo di confidenza al 95% è piuttosto contenuto, ad indicare che sebbene l'accuratezza complessiva del M.E.S.S.i.a. è poco più che discreta in questo studio il metodo non soffre di grossa variabilità e quindi ciò che riesce a fare è apparente piuttosto stabile e riproducibile.

Figura 2 – Curva ROC del M.E.S.S.i.a. AUC pari a 0,773 [95%CI 0,683-0,848] ( $p < 0,001$ ).



## 6. Discussione

La valutazione dell'eventuale interessamento dei linfonodi mediastinici in un paziente affetto da NSCLC potenzialmente operabile è fondamentale perché può escludere un paziente dal beneficiare del ricorso diretto alla chirurgia. Stante la disponibilità oggi di diverse metodiche di studio del mediastino ciò che è cruciale è individuare strategie di impiego che ne consentano un uso efficiente. Ceron ha suggerito un'interpretazione degli esami diagnostici in corso di staging mediante un approccio statistico basato sull'evidenza dei valori predittivi dei diversi test. Tale presupposto è alla base del software M.E.S.S.i.a. elaborato da Ceron che consente il calcolo delle probabilità di interessamento linfonodale dopo che un certo numero di esami è stato condotto, informazione particolarmente utile nel caso di accertamenti citologici negativi per procedere all'intervento chirurgico senza praticare la mediastinoscopia.

In questo lavoro abbiamo applicato il calcolatore M.E.S.S.i.a. ad una coorte retrospettiva di pazienti operati per NSCLC per ottenere dei dati preliminari circa l'applicabilità di questo software, focalizzandosi sull'impiego della soglia critica di operabilità per valutarne il valore predittivo negativo. Si è evidenziato come impiegare una soglia di operabilità inferiore a 8% conferisce valore predittivo negativo molto elevato (pari al 100%). Abbiamo notato inoltre una tendenza generale alla distribuzione delle positività ma inferiore alle probabilità attese dal calcolo elaborato dal software. Questo è dovuto chiaramente al bias di selezione derivato da aver considerato solo una casistica chirurgica. Ciò ha comportato il non aver incluso tutti i soggetti potenzialmente operabili in cui si è riscontrato un esame citologico agoaspirativo positivo, che avrebbe evidentemente incrementato il numero di veri positivi e quindi il valore predittivo positivo. Il bias di selezione ci impedisce conseguentemente di trarre conclusioni soddisfacenti sull'accuratezza complessiva del M.E.S.S.i.a. nel caso di risultati positivi (ovvero con valori al di sopra del cut-off soglia di operabilità) che infatti nella nostra analisi sono inferiori alle attese, con una sottostima delle positività patologiche. Questo conferisce nella nostra analisi un'accuratezza complessiva del M.E.S.S.i.a. solo poco più che discreta ma – nonostante ciò – si è comunque osservato una scarsa variabilità statistica e quindi ciò che riesce a fare sembrerebbe apparentemente piuttosto stabile e riproducibile. Un altro limite, meno importante, è rappresentato dalla bassa proporzione di pazienti in cui erano disponibili l'istotipo pre-operatorio ed i fattori predittivi umorali, due fattori di rischio computati dal calcolatore nella stima della probabilità pre-test.

Questi dati preliminari impongono uno studio prospettico multicentrico, che elimini il bias di selezione e dotato di una potenza statistica sufficiente per dimostrare l'accuratezza del calcolatore anche nella predittività positiva.

I soggetti arruolabili sono tutti i pazienti con tumore NSCLC potenzialmente operabili da sottoporre ad una stadiazione mediastinica pre-operatoria, nel totale rispetto delle linee guida vigenti. Il gold standard per l'individuazione di malattia è la dissezione linfonodale chirurgica in corso di resezione anatomica del tumore.

Il protocollo ideale dovrebbe includere centri ove sia disponibile il ricorso a tutte le metodiche di indagine accolte nel M.E.S.S.i.a. Tuttavia ciò che appare davvero importante è un'applicazione rigorosa dei test diagnostici al fine di ottenere dati più precisi possibili per la successiva elaborazione statistica a fine studio, in grado di definirci e di 'ricalibrare' i valori predittivi dei singoli tests impiegati. In particolare andrebbero utilizzate definizioni con criteri concordati ed il più possibile riproducibili in merito a: posizione del tumore (centrale vs. periferico), contatto pleurico, misura del T, linfadenopatia alla TC e alla PET. Inoltre tutti i pazienti dovrebbero avere una determinazione del CEA sierico e dell'istotipo tumorale al momento dello staging. Un altro aspetto importante è condurre tale studio in centri ove si pratichino metodiche mini-invasive di staging mediastinico con un'adeguata accuratezza (possibilmente già acquisita e dimostrata in casistiche precedenti) dal momento che queste metodiche sono quelle più operatore-dipendenti. La stadiazione endosonografica andrebbe eseguita con un livello di accuratezza pre-stabilito, differenziando tra approccio EBUS, EUS ed EUS(B) in modo da poter pre-settare dei valori di sensibilità e specificità delle metodiche basandosi sui lavori di letteratura di più alta qualità.

Il punto da sottolineare è che lo studio di validazione prospettico non prevede ovviamente l'applicazione di nessun algoritmo pre-determinato in base ai valori di probabilità calcolati dal software caso per caso, anche se sulla base dei dati disponibili in questo studio si può concludere che tutti i pazienti 'negativi' al M.E.S.S.i.a. (ovvero con probabilità

al disotto della soglia chirurgica, qui proposta all'8%) possono considerarsi candidati chirurgici senza necessità di ulteriori verifiche.

In conclusione l'approccio statistico mediante teorema di Bayes applicato al problema della stadiazione mediastinica appare rigoroso e promettente. Il punto di forza dell'approccio bayesiano alla definizione di malattia è la sua essenza dinamica e aperta, ovvero la possibilità di aggiornare sensibilità, specificità e likelihood ratios dei vari tests considerati in base alle evidenze scientifiche oppure alle caratteristiche di performance del singolo centro operatore. Vi è inoltre la potenzialità di incorporare nell'algoritmo diagnostico nuove metodiche di studio dei linfonodi mediastinici (ad es. le caratteristiche endosonografiche dei linfonodi o i parametri elastosonografici) non appena ne siano stati determinati i valori predittivi su casistiche omogenee e con prevalenza di malattia nota

Il software di calcolo M.E.S.S.i.a. messo a punto da Ceron *et al.* è ad oggi il primo ed unico strumento pratico basato su tale approccio disponibile pubblicamente per la stadiazione mediastinica. È necessario procedere ad uno studio prospettico multicentrico su un vasto campione il più rappresentativo possibile dei diversi scenari di prevalenza di malattia linfonodale, per ottenere una validazione clinica dell'accuratezza del calcolatore a tutti i livelli di probabilità.

## Bibliografia

- 1 Rivera M.P., Mehta A.C. (2007) American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> ed.). *Chest* CXXXII, 131S-148S.
- 2 De Leyn P., Lardinois D., Van Schil P.E., Rami-Porta R., Passlick B., Zielinski M., Waller D.A., Lerut T., Weder W. (2007) ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* XXXII, 1-8.
- 3 Andre F., Grunenwald D., Pignon J.P., Dujon A., Pujol J.L., Brichon P.Y., Brouchet L., Quoix E., Westeel V., Le Chevalier T. (2000) Survival of Patients with Resected N2 Non-Small-Cell Lung Cancer: Evidence for a Subclassification and Implications. *J Clin Oncol* XVIII (16), 2981-2989.
- 4 Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T., Harris L.J. (2013), Detterbeck FC. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* CXLIII (5 Suppl), e211S-250S.
- 5 Malcolm G. (2007) Coulthard. Quantifying how tests reduce diagnostic uncertainty. *Arch Dis Child* XCII, 404-408.
- 6 Hwangbo B., Kim S.K., Lee H.S. *et al.* (2009) Application of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration following integrated PET/CT in mediastinal staging of potentially operable non-small cell lung cancer. *Chest* CXXXV, 1280-1287.
- 7 Rintoul R.C., Tournoy K.G., El Daly H. *et al.* (2009) EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intra-thoracic lymph nodes: an international multi-centre experience. *J Thorac Oncol* IV, 44-48.
- 8 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) Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg* XLV (5), 787-798.
- 9 Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S., Siemsen M., De Leyn P., Dumonceau J.M., Herth F.J., Larghi A., Vazquez-Sequeiros E., Hassan C., Crombag L., Korevaar D.A., Konge L., Annema J.T. (2015) Combined endobronchial and esophageal endosonography for the di-

- agnosis 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*. XLVII (6), c1.
- 10 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.
  - 11 Rintoul R.C., Glover M.J., Jackson C. *et al.* (2014) Cost effectiveness of endosonography versus surgical staging in potentially resectable lung cancer: a health economics analysis of the ASTER trial from a European perspective. *Thorax* LXIX, 679-681.
  - 12 Sharples L.D., Jackson C., Wheaton E. *et al.* (2012) Clinical effectiveness and cost effectiveness of endobronchial and endoscopic ultrasound relative to surgical staging in potentially resectable lung cancer: results from the ASTER randomised controlled trial. *Health Technol Assess* XVI, 1-75, III-IV.
  - 13 Ceron L., Michieletto L., Zamperlin A. (2009) Mediastinal staging in lung cancer: a rational approach. *Monaldi Arch Chest Dis* LXXI, 170-175.
  - 14 Ceron L., Michieletto L., Zamperlin A. *et al.* (2011) The challenge of mediastinal staging. *European Oncology & Haematology* VII, 31-35.
  - 15 Ceron L., Mancino L., Michieletto L., Zamperlin A. (2013) Bayesian approach to mediastinal staging of lung cancer: economic analysis. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* XXVIII, 258-264.
  - 16 Detterbeck F., Puchalski J., Rubinowitz A., Cheng D. (2010) Classification of the Thoroughness of Mediastinal Staging of Lung Cancer. *Chest* CXXXVII (2), 436-442.
  - 17 Kinsey C.M., Arenberg D.A. (2014) Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration for Small Cell Lung Cancer Staging. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXXIX (6), 640-649.
  - 18 Swets J.A. (1998) Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* CCXL, 1285-1293.



# Stazioni linfonodali mediastiniche e punti di riferimento della nuova mappa linfonodale IASLC

Agostino Greco, Piero Candoli\*

## I. Introduzione

L'ecografia endobronchiale viene denominata EBUS, acronimo derivato da *endobronchial ultrasound* ed è una procedura invasiva, classificata tra le tecniche di Pneumologia Interventistica e fa parte di quel gruppo di indagini definite *intraluminal sonography*, effettuate in organi cavi con trasduttori ecografici ad alta frequenza, di dimensioni variabili (Fig. 1).

Lo sviluppo delle metodiche ultrasonografiche per via endoscopica è avvenuto solo negli ultimi 30 anni, grazie ai risultati della ultrasonografia endoscopica gastroenterologica nella diagnosi dei tumori dell'esofago (EUS).

L'endosonografia che comprende l'EBUS e l'ultrasonografia endoesofagea in sigla EUS (Fig.7.2) è considerata l'innovazione più rilevante nell'ambito della endoscopia toracica dalla invenzione della broncoscopia flessibile avvenuta nel 1966. Questa è una valida tecnica per esplorare le strutture che si trovano al di là delle pareti bronchiali ed esofagee e nello stesso tempo per campionare in tempo reale con l'ausilio degli ultrasuoni le lesioni intrapolmonari, mediastiniche e ilari.

Figura 1 – EBUS.



\* Agostino Greco e Piero Candoli, UO Pneumologia, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord.

Figura 2 – Endobronchial Ultrasound/Esophageal Ultrasound.

## EndoBronchialUltraSound/EsophagealUltraSound



Sistema di visione video-endoscopica a cui si associa:

- sonda ecografica di tipo lineare o radiale
- sistema elettronico ( scanner) che:
  - a) genera l'impulso di trasmissione
  - b) riceve l'eco dal trasduttore
  - c) gestisce ed elabora il segnale ricevuto
- sistema di visualizzazione (monitor)

## 2. Tecnologia

Le immagini EBUS sono generate ricevendo echi riflessi da pacchetti di onde ultrasonore (misurate in MegaHertz) emessi da un trasduttore (cristallo piezoelettrico) e riflessi quando, nelle strutture attraversate, incontrano superfici di separazione tra densità diverse; tali echi disposti su un monitor in forma di punti luminosi situati a distanza dal punto di emissione correlata alla potenza del segnale riflesso. In tal modo si genera una immagine bidimensionale, costantemente variabile durante la scansione, in ragione della variazione della sede di incidenza del fascio ultrasonoro e della struttura esogena delle sezioni attraversate.

Sono in commercio due tipi di sonde:

- sonde radiali;
- sonde lineari o convesse.

Le minisonde radiali introdotte nei bronchioli periferici sono in grado di evidenziare lesioni e noduli periferici; se posizionate in trachea o nei bronchi di maggior calibro, accoppiate con un catetere a palloncino rigonfio di acqua, sono in grado di ricostruire la struttura e le eventuali alterazioni delle pareti delle vie aeree centrali (Fig. 2).

Le sonde lineari o convesse (Fig. 3) hanno consentito la produzione di eco-video-broncoscopi dei quali costituiscono la punta. L'eco-endoscopia lineare è dotata in punta di un multi-trasduttore ricurvo (convex), a scansione elettronica, operante a frequenze variabili (5 MHz, 7,5 MHz, 10 MHz), che consente di esplorare l'area circostante la parete bronchiale fino alla profondità di alcuni centimetri, in genere oltre i 5 cm, ma con una definizione di superficie limitata alla parete cartilaginea. L'area di scansione lineare (50°, parallela all'asse dello strumento e obliqua in avanti) è anteriore alle ottiche e soprattutto al canale operativo di 2,2 mm, obliquo a 20°, dal quale un ago di 21 Gauge, dotato di un sistema di regolazione della profondità di prelievo, può essere orientato in controllo ecoscopico nell'area di scansione, cosa che fa definire 'operativo' lo strumento. Il diametro dello strumento (6,9 mm) consente l'introduzione per via orale, con alcune difficoltà di manovra, in particolare nel passaggio attraverso le corde vocali, dovute alla obliquità a 30° dell'asse ottico e alla rigidità della parte distale contenente il trasduttore.

Per tale motivo è richiesto un breve periodo di pratica per imparare a manipolare lo strumento, specie durante la fase di intubazione.

Figura 3 – Sonda Convex e Sonda Convex a maggior ingrandimento.



### 3. Indicazioni

Le principali indicazioni dell'EBUS sono:

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

Le sonde (minisonde) radiali (RP-EBUS) sono impiegate: per la ricerca delle lesioni della parete tracheale e bronchiale, in particolare in fase precoce; per la diagnosi dei noduli e lesioni periferiche e come possibile guida alla terapia endoscopica. Le sonde lineari o convesse sono impiegate nella stadiazione mediastinica del tumore del polmone, nella diagnosi delle lesioni e adenopatie mediastiniche e nelle lesioni endobronchiali.

L'EBUS consente di determinare la sede e la penetrazione della massa tumorale, di valutare l'estensione delle stenosi nelle vie aeree centrali e di scegliere il trattamento più corretto (laser o protesi) ed è in grado di modificare o guidare la terapia nel 43% dei casi. Nella scansione lineare il vantaggio risiede nella capacità dello strumento di controllare in 'tempo reale' le operazioni interventistiche. L'EBUS può distinguere i linfonodi e le masse polmonari dai vasi sanguigni (che sono visualizzati come strutture anecogene con la tecnica radiale, mentre la funzione Doppler consente di differenziarli dai linfonodi con la sonda lineare); è in grado di visualizzare le caratteristiche ultrasonografiche delle strutture esaminate, per esempio: dimensione, forma, margini, eterogeneità della struttura ilare centrale e necrosi. Le controindicazioni all'EBUS sono le stesse della broncoscopia, ponendo particolare attenzione alla ventilazione e alla ossigenazione durante manovre occlusive o invasive.

### 4. Scopo dello studio

La possibilità di eseguire campionamenti in tempo reale con l'EBUS rappresenta una opportunità per la stadiazione dei linfonodi mediastinici nel cancro del polmone. I risul-

tati che si raggiungono con l'EUS e l'EBUS sono in parte sovrapponibili e complementari (Fig. 4). L'EBUS esplora le grandi vie respiratorie mentre l'EUS è ottimo per le stazioni mediastiniche di sinistra, le inferiori e le paraesofagee. Quando sono disponibili entrambe le tecniche, si possono raggiungere molte stazioni linfonodali mediastiniche e ilari per effettuare un agoaspirato. Inoltre con l'EUS si possono indagare il lobo sinistro del fegato, i linfonodi del tronco celiaco, e il surrene sinistro. La International Association for the Study of Lung Cancer (IASCL) ha ridefinito i limiti anatomici delle stazioni linfonodi nella mappa di stadiazione. Scopo dello studio è la descrizione dei confini anatomici (precisa delimitazione) delle principali stazioni linfonodali mediastiniche per il loro campionamento al fine di una accurata stazione 'N' del tumore polmonare (Fig. 5).

Figura 4 – Rappresentazione schematica delle stazioni linfonodali ilari e mediastiniche che possono essere ricercate con EBUS/EUS/mediastinoscopia.

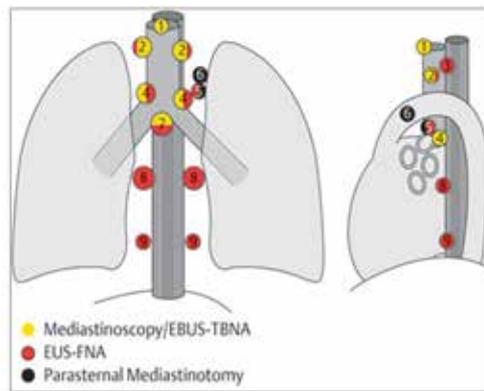
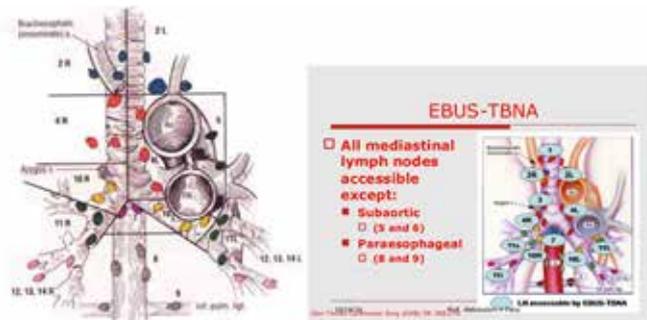


Figura 5 – Rappresentazione schematica delle stazioni linfonodali ilari e mediastiniche.



## 5. Materiali e metodi

Per il nostro scopo abbiamo in parte utilizzata Colonna Video broncoscopica PENTAX dotata di processore DEFINA EPK 3000 Ecobroncoscopio PENTAX EB-1970 UK, supportato da Ecografo Hitachi Preirus, in dotazione presso la nostra U.O. di Pneumologia dell'Ospedale "Santa Croce" di Fano, Azienda Ospedaliera Marche Nord, raffigurato in figura 6.

Figura 6 – Pentax Defina EPK 3000 a sinistra ed EBUS Pentax a destra, in dotazione presso U.O. Pneumologia di Fano.



## 6. Risultati

La nuova mappa linfonodale (Fig. 7 e Tab. 1) dell'IASLC fornisce dei confini anatomici precisi entro cui bisogna muoversi quando si usa l'EUS-FNA o l'EBUS-TBNA nella diagnostica e nella stadiazione. L'EUS permette di identificare i linfonodi localizzati in prossimità dell'esofago. I linfonodi identificabili con l'EUS vengono descritti in relazione alle strutture vascolari (Aorta, vena Azygos, Atrio sinistro, Arteria polmonare) e al diaframma. L'angolo di visualizzazione dell'EBUS è più piccolo in confronto a quello dell'EUS ( $50^{\circ}$ - $60^{\circ}$  rispetto a  $150^{\circ}$ - $180^{\circ}$ ) e ciò rende più semplice la identificazione dei grandi vasi o dei punti di riferimento ultrasonografici. Da sottolineare che l'ultrasonografia endoscopica è una tecnica diagnostica 'dinamica' e che il movimento dell'endoscopio in avanti, indietro e in senso rotatorio agevola la identificazione delle strutture anatomiche e dei punti di riferimento. Al contrario dell'EUS, l'EBUS consente una visione 'broncoscopica' delle vie aeree e ciò agevola la identificazione delle stazioni linfonodali.

Figura 7 – Nuova mappa linfonodale dell'IASCL.

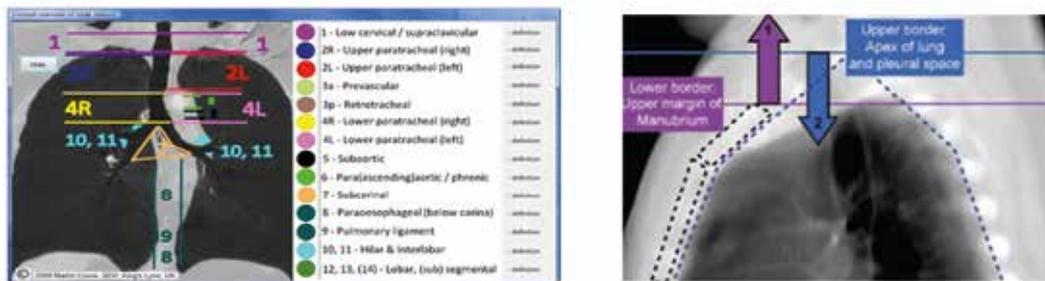


Tabella 1 – Stazioni linfonodali e punti di riferimento della nuova mappa linfonodale IASLC.

<b>Zona sopraclavicolare</b>	
Stazione 1R	Linfonodi cervicali inferiori, sopraclavicolari e dell'incisura sternale di destra.
Stazione 1L	Linfonodi cervicali inferiori, sopraclavicolari e dell'incisura sternale di sinistra.
<b>Zona superiore (linfonodi mediastinici superiori)</b>	
Stazione 2R	Linfonodi paratracheali superiori di destra.
Stazione 2L	Linfonodi paratracheali superiori di sinistra.
Stazione 3A	Linfonodi prevascolari.
Stazione 3P	Linfonodi retrotracheali
Stazione 4R	Linfonodi paratracheali inferiori di destra.
Stazione 4L	Linfonodi paratracheali inferiori di sinistra.
<b>Zona aorto-polmonare</b>	
Stazione 5	Linfonodi subaortici.
Stazione 6	Linfonodi paraortici.
<b>Zona sottocarenale</b>	
Stazione 7	Linfonodi sottocarenali.
<b>Zona inferiore (linfonodi mediastinici inferiori)</b>	
Stazione 8	Linfonodi paraesofagei.
Stazione 9	Linfonodi del ligamento polmonare.
<b>Zona ilare e interlobare (linfonodi polmonari)</b>	
Stazione 10	Linfonodi ilari.
Stazione 11	Linfonodi interlobari.
<b>Zona periferica (linfonodi polmonari)</b>	
Stazione 12	Linfonodi lobari.
Stazione 13	Linfonodi segmentati.
Stazione 14	Linfonodi subsegmentali.

### 6.1 Stazione 1 (linfonodi mediastinici superiori)

I linfonodi della stazione 1 sono collocati caudalmente al margine inferiore della cartilagine cricoide e cranialmente alla incisura giugulare dello sterno e alle clavicole bilateralmente. La linea di mezzo passante per la trachea rappresenta il confine fra 1R e 1S. Quindi i linfonodi sopraclavicolari fanno parte della stazione 1. Essi possono essere identificati con l'esame clinico se sono ingranditi e comunque l'ecografia esterna è utile per localizzarli e biopsiarli. Essendo essi al di fuori del torace, la ultrasonografia endoscopica non permette di individuare i limiti anatomici (Figg. 8-9).

Figura 8 – Linfonodi mediastinici superiori. Stazione 1.

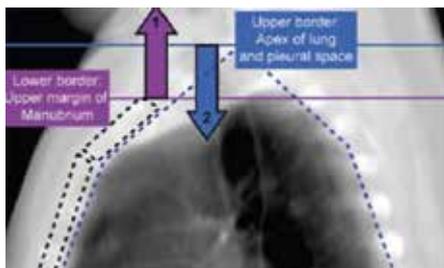
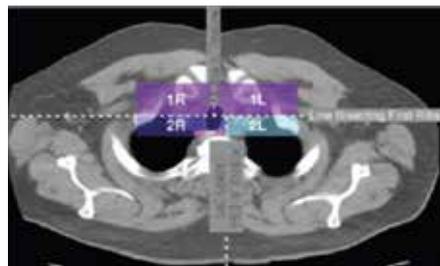


Figura 9 – Linfonodi mediastinici superiori. Stazione 1: visione TC assiale.



## 6.2 Stazione 2 (linfonodi paratracheali superiori)

Dalla stazione 2 in poi i linfonodi sono collocati nel torace (Figg. 10-12). Il bordo superiore della stazione 2R è difficile da definire con l'ecografia endobronchiale ma è approssimativamente a livello delle clavicole (apice del polmone destro con lo spazio pleurico e, mediamente, il bordo superiore del manubrio). Il limite inferiore è l'intersezione del margine caudale della vena brachiocefalica con il margine destro della trachea. Antero-lateralmente in questa area, la arteria succlavia destra e la carotide comune destra sono visibili all'ecografia endobronchiale. Davanti a questi vasi ci sono la vena brachiocefalica destra e la vena giugulare esterna destra. La posizione endobronchiale della stazione 2R è difficile da stimare accuratamente essendo circa 1/3 della distanza della trachea dalle corde vocali.

Il bordo superiore della stazione 2L è definito sempre dalle clavicole (apice del polmone con lo spazio pleurico e, mediamente, il margine superiore del manubrio sternale) ed è quindi difficile da definire ecograficamente. Il bordo inferiore è un piano trasversale che passa sopra il limite superiore dell'Arco Aortico. Ecograficamente sono visibili anterolateralmente la A. carotide comune e la Vena giugulare sinistra. La differenza tra destra e sinistra è data da un piano sagittale che passa per il margine sinistro della tracheale.

Figura 10 – Stazione 2: linfonodi paratracheali superiori. Limiti superiori e inferiori.

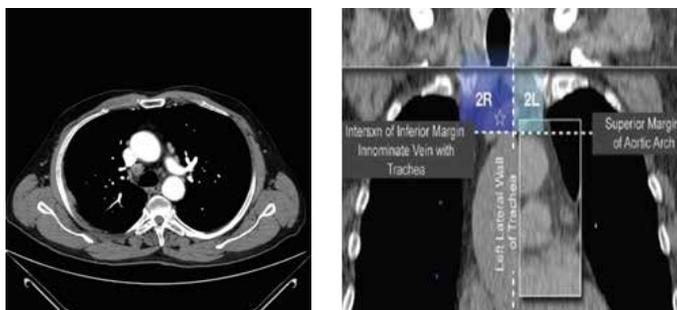


Figura 11 – Stazione 2: visione TC assiale ed ecografica.

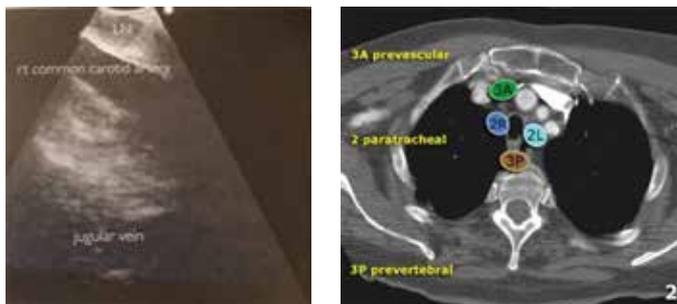


Figura 12 – Stazione 2 L in EBUS.

Figura 13 – Stazione 3.

## 6.3 Stazione 3 (linfonodi prevascolari e retrotracheali)

I linfonodi della stazione 3 (Fig. 13) sono divisi in anteriori o 'prevascolari' (3A) e posteriori o 'retrotracheali' (3P). L'estensione cranio-caudale va per entrambi della insicura dello



sterno fino alla carena principale. Anche se la stazione prevascolare si può visualizzare mediante EBUS e si trova ventralmente ai grandi vasi, non esistono riferimenti anatomici ultrasonografici per riconoscere il bordo superiore della stazione linfonodale. Essendo i linfonodi prevascolari di solito localizzati davanti ai grandi vasi (per esempio: arteria carotide comune e arteria succlavia) non possono essere campionati con l'ecografia endobronchiale. La stazione 3 P, invece, è situata tra la pars membranacea della trachea e le vertebre e può essere visualizzata e campionata sia in EBUS sia in EUS. Il margine inferiore della stazione linfonodale è rappresentato dalla carena principale e corrisponde al livello del tronco principale dell'Arteria polmonare o all'arteria polmonare sinistra durante l'esecuzione dell'EUS e può essere identificato come struttura anatomica con EBUS. L'angolo tracheale posteriore sinistro costituisce il margine tra 3P e 2/4L; l'angolo tracheale posteriore destro, costituisce il margine tra 3P e 2/4R e lo si può individuare con EBUS.

#### **6.4 Stazione 4 (linfonodi paratracheali inferiori)**

I linfonodi della stazione 4 (Figg. 14-17) sono collocati, come quelli della stazione 2, in sede paratracheale ma caudalmente al piano trasverso dell'arco aortico. Il margine superiore della stazione 4R è dato dall'intersezione del margine caudale della vena innominata con la trachea. Il limite inferiore della stazione 4R è il margine inferiore della vena Azygos. Il margine laterale sinistro della trachea funge da confine fra 4R e 4L. Per l'endoscopia può essere utile sapere che i linfonodi 4R sono situati posteriormente alla vena cava superiore e/o Aorta Ascendente; entrambi si presentano come grandi vasi a decorso verticale che possono essere facilmente individuati con l'EBUS. Per ciò che riguarda la vena Azygos, essa appare nell'angolo tracheobronchiale destro come un vaso a forma di fagiolo. Di conseguenza essa può essere usata in modo più sicuro per discriminare i linfonodi 4R dai 10R. I linfonodi 4L sono situati fra aorta ascendente e tronco polmonare. Il margine superiore è dato dal margine superiore dell'arco aortico e quello inferiore è il margine superiore dell'arteria polmonare sinistra. La classica immagine visibile con l'ultrasonografia consiste di linfonodi identificati tra l'Aorta a destra e l'arteria polmonare a sinistra. La sede broncoscopia di 4L è la parete laterale sinistra della trachea a livello della carena o uno spazio inter-cartilagineo sopra di essa.

#### **6.5 Stazione 5 (linfonodi dell'aorto-polmonare; subaortici)**

Questi linfonodi possono essere visualizzati con EUS ed EBUS (sebbene sia più difficile con quest'ultimo) ma non routinariamente campionati. Essi si trovano lateralmente al legamento arterioso. Il margine superiore è dato dal bordo inferiore dell'arco aortico. Il margine inferiore è rappresentato dalla rima superiore dell'arteria polmonare sinistra (Figg. 18-19).

#### **6.6 Stazione 6 (linfonodi della finestra aorto-polmonare; paraortici)**

Sono situati a sinistra, antero-lateralmente all'aorta ascendente e all'arco aortico. Il margine superiore è rappresentato da una linea orizzontale tangenziale al bordo superiore dell'arco aortico; il margine inferiore è dato dal bordo inferiore dell'arco aortico (Fig. 19).

Figura 14 – Immagine ecografica di 4L.



Figura 15 – Limiti superiori e inferiori della stazione 4.

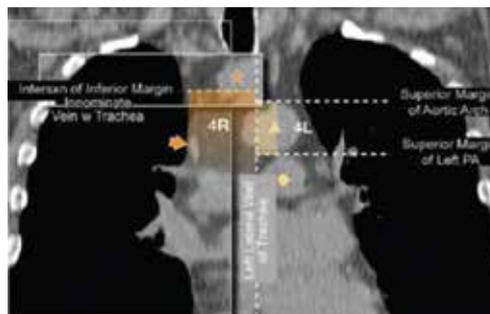


Figura 16 – Immagine ecografica di 4R.



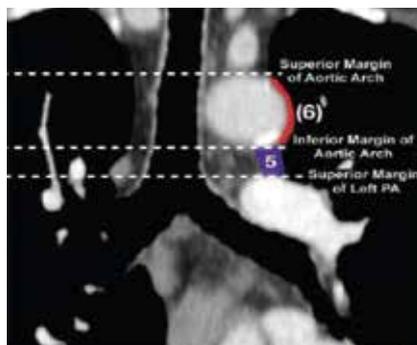
Figura 17 – Immagine TC assiale di 4R.



Figura 18 – Immagine ecografica di 5L.



Figura 19 – Margini della stazione 6.



## 6.7 Stazione 7 (linfonodi sottocarenali)

Essi sono situati sotto la carena tracheale (Figg. 20-22). Il margine inferiore è rappresentato dal bordo inferiore del bronco intermedio a destra e dal bordo inferiore del bronco principale sinistro a sinistra. Il trasduttore ecografico può essere poggiato sulla parete mediale sia del bronco principale destro sia di quello sinistro. I linfonodi si trovano in alto rispetto all'atrio sinistro dorsalmente all'origine della A. Polmonare.

### 6.8 Stazione 8 (linfonodi paraesofagei)

Essi sono adagiati lungo la parete esofagea, al di sotto dei linfonodi sottacarenali (Fig. 23). A destra il margine superiore è definito dal bordo inferiore del bronco intermedio e a sinistra dal bordo inferiore del bronco principale sinistro. Il bordo inferiore è rappresentato dal diaframma. Questi linfonodi sono visibili e campionabili con l'EUS.

### 6.9 Stazione 9 (linfonodi del legamento polmonare)

Si trovano all'interno del legamento polmonare. Delimitati in alto dal margine inferiore della vena polmonare e in basso dal diaframma. Anch'essi sono visibili solo con l'EUS (Fig. 24).

### 6.10 Stazione 10 (linfonodi ilari)

*Stazione 10 R:* linfonodi del bronco principale destro (Fig. 25). Essi sono situati adiacenti al bronco principale destro. Il margine superiore è definito dalla posizione della vena Azygos (Figg. 21 e 22) che viene identificata ultrasonograficamente, mentre il margine inferiore è dato dall'origine del bronco lobare superiore destro. Il trasduttore ultrasonografico viene applicato sulla parete anteriore del bronco principale destro e fatto avanzare

Figura 20 – Immagine ecografica di 7L.



Figura 21 – Stazione 7.

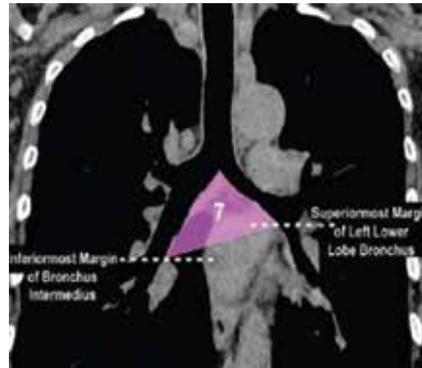


Figura 22 – Immagine TC stazione 7.

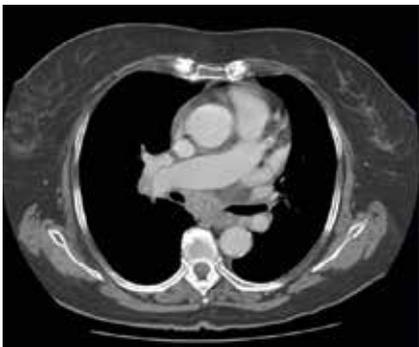
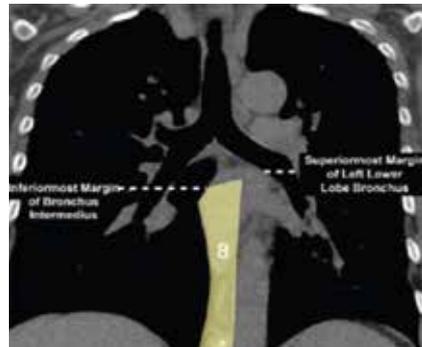


Figura 23 – Stazione 8.



lentamente: si visualizza anteriormente la arteria polmonare destra e, perifericamente a questa, la vena cava superiore (Fig. 27).

*Stazione 10L:* sono situati sul bronco principale sinistro (Fig. 28). Il margine superiore è sempre situato sotto la carena a sinistra ed ecograficamente è definito dal margine superiore dell'arteria polmonare. Il margine inferiore è indicato dalla biforcazione del bronco principale sinistro in lobare superiore e inferiore. Il trasduttore ecografico va applicato alla parete anteriore del bronco principale sinistro e fatto scivolare lentamente verso la carena secondaria: si visualizzeranno il tronco della polmonare e l'arteria polmonare sinistra e, più in basso, sarà possibile vedere l'atrio sinistro (Fig. 29).

Figura 24 – Stazione 9.



Figura 25 – 10R e Azygos in Doppler.



Figura 26 – 10R e Azygos.



Figura 27 – 10R su TC.

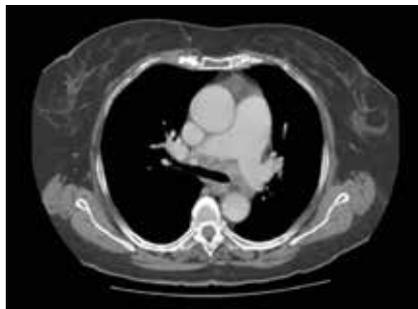


Figura 28 – 10L su TC.



Figura 29 – 10L: ecografia.



## 6.11 Stazione II (linfoni interlobari)

Sono localizzati tra l'origine dei bronchi lobari (Fig. 30) con la stazione 11R a destra e la 11L a sinistra. Gli 11R (Fig. 31) si dividono in superiori e inferiori: i *superiori* (11Rs, Figg. 32-33) si trovano a livello della carena tra lobo superiore e lobo intermedio. Il trasduttore ecografico viene applicato sotto l'origine del bronco lobare superiore all'interno dell'intermedio: al disopra di questi linfoni si visualizzano il bronco lobare superiore e un ramo dell'arteria polmonare. Gli *inferiori* (11Ri, Fig. 7.38) si trovano fra il bronco lobare medio e l'inferiore: localizzati a livello del tratto distale dell'intermedio, lateralmente al bronco lobare medio; anteriormente, a questo livello, si possono visualizzare ecograficamente l'atrio sinistro e la vena polmonare destra.

Figura 30 – Stazione 11.

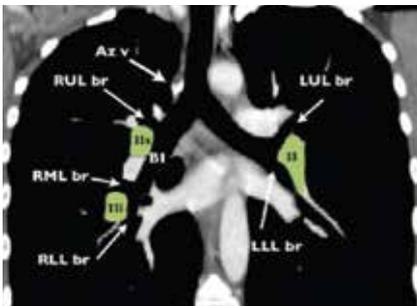


Figura 31 – 11R su ecografia.

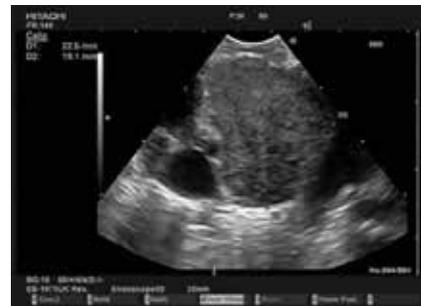


Figura 32 – 11Rs su TC.

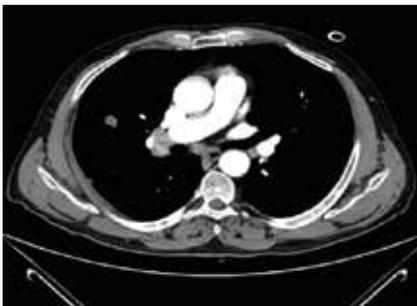


Figura 33 – 11Rs ecografica.

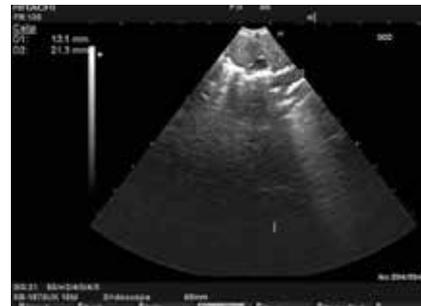


Figura 34 – 11R1 ecografica.



I *linfonodi 11L* si trovano a sinistra a livello della carena secondaria tra il lobo superiore e il lobo inferiore. L'arteria polmonare sinistra e la vena polmonare sinistra sono di solito anteriormente (Figg. 35-36).

Dopo l'origine dei bronchi lobari si raggiungono i linfonodi della stazione 12 (Fig. 37). I linfonodi delle stazioni 13 e 14 (segmentali e subsegmentali) sono difficili da raggiungere per le dimensioni troppo grandi dell'eco-endoscopio.

## 7. Conclusioni

Una accurata valutazione dei linfonodi mediastinici e ilari è importante per i pazienti affetti da neoplasia polmonare (NSCLC), in assenza di metastasi intra ed extratoraciche. La ragione è che le metastasi linfonodali hanno un impatto importante nella scelta della terapia e della prognosi. La corretta identificazione dei linfonodi coinvolti è importante per evitare sovra o sottostadiazioni della malattia tumorale. In particolare, una corretta stadiazione dei linfonodi mediastinici serve non solo per inquadrare il parametro 'N' ma anche per una buona valutazione dell'estensione dell'interessamento linfonodale (singola stazione versus multiple stazioni). Il riconoscimento dei nuovi confini anatomici attraverso l'uso di EUS ed EBUS, insieme con altre metodiche di immagine, è fondamentale per la corretta stadiazione dei pazienti affetti da cancro polmonare. Benché questi confini e quindi le esatte stazioni linfonodali possano essere identificati in un gran numero di casi, rimane comunque un certo grado di incertezza in alcuni di essi e il medico dovrebbe essere consapevole di ciò nell'interpretazione clinica di questi dati.

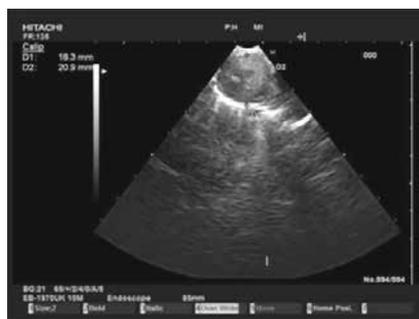
Figura 35 – 11L ecografica.



Figura 36 – Ago inserito in 11L.



Figura 37 – 12R ecografica.



## Bibliografia

- 1 Pallav S. (2012) *Atlas of Flexible Bronchoscopy*. London: Hodder Arnold.
- 2 Casalini A.G. (2007) *Pneumologia Interventistica*. Berlin: Springer.
- 3 Patelli M., Falcone F. (2008) *Le nuove tecniche endoscopiche*. vol. X. Reggio Emilia: EDI-AIPO Scientifica.
- 4 Patelli M. (2016) *Ruolo dell'EBUS nella diagnostica pneumologica*. Lung Forum, Workbook di aggiornamento in *Pneumologia*, 8 (agosto).
- 5 Kurt G., Annema T.J. *et al.* (2009) Endoscopic and endobronchial ultrasonography according to the proposed Lymph Node map definition in the seventh edition of the tumor, node, metastasis, classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology* IV (12), dicembre.
- 6 Detterbech F.C., Postmus P.E., Tanoue L.T. (2013) The Stage Classification of Lung Cancer. *Chest* CXLIII (5) (Suppl.), 191s-210s.
- 7 El-Sherief A.H., Lau C.T., Wu C.C., Drake R.L., Abbott G.F. (2014) International association for the study of Lung Cancer (IASLC) lymph node map: radiology review, with CT illustration. *RadioGraphics* XXXIV, 1680-1691.

# Traumi della trachea, dei bronchi e drenaggio del cavo pleurico: revisione della letteratura ed esperienza in un centro di riferimento di chirurgia toracica per trauma

*Carla Maria Sofia Ierna, Giuseppe Agneta, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduzione

Il trauma delle vie aeree costituisce una condizione che pone in pericolo di vita il soggetto colpito, in quanto è conseguenza di una lesione da impatto o penetrante del collo o del torace, oppure esito di una procedura medica invasiva potenzialmente pericolosa per le vie aeree. La vera incidenza dei traumi tracheo-bronchiali è sconosciuta in quanto le vittime di questi tipi di trauma incontra ancora la morte nel luogo dell'incidente in una percentuale pari al 30-80%<sup>1</sup>.

Un trauma severo presenta contestualmente sintomi e segni purtroppo non specifici per tipo di trauma, comportando un ritardo nella diagnosi che può condurre precocemente ad un esito fatale (insufficienza ventilatoria, asfissia) o complicanze tardive come stenosi delle vie aeree ed infezioni polmonari ricorrenti<sup>2</sup>. Pertanto una diagnosi tempestiva è mandatoria per la sopravvivenza di questi pazienti. Dunque la necessità di riconoscere e trattare i traumi maggiori acuti delle vie aeree (Acute Major Airways Injuries, AMAI) secondo precisi protocolli. Tuttavia, è necessario tenere ben presente che la priorità è data dal ripristinare la continuità e dunque la ventilazione delle vie aeree<sup>3</sup>. In molti casi, talvolta, le AMAI iatrogene (post-intubazione e post-tracheotomia) non comportano un pericolo di vita immediato entro le 12h dalla diagnosi, ma sono responsabili di complicanze precoci e tardive come mediastinite e stenosi tracheali<sup>4</sup>. Il trattamento potrà essere chirurgico in caso di mediastinite secondaria al trauma oppure conservativo nella maggior parte dei casi<sup>5,6</sup>. Dunque, quando viene effettuata una diagnosi precoce e viene effettuato il trattamento corretto, la prognosi è determinata da traumi o patologie eventualmente coesistenti più che dal trauma delle vie aeree subito. Ad oggi, comunque, un numero crescente di pazienti affetti da interru-

\* Carla Maria Sofia Ierna e Giuseppe Agneta, Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello di Palermo. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

zione tracheo-bronchiale arriva ancora in vita in dipartimento d'emergenza grazie al miglioramento degli interventi pre-ospedalieri quali una precoce applicazione del protocollo di Advanced Trauma Life Support (ATLS) ed un trasporto più rapido presso un ospedale dotato di Pronto Soccorso<sup>7,8</sup>. La fibrobroncoscopia rappresenta l'unica indagine diagnostica in grado di individuare in maniera precisa il sito, l'estensione e la profondità della lesione.

## 2. Meccanismi di trauma

Di sicuro la trachea cervicale rappresenta un organo ad alto rischio di danno dopo trauma penetrante al collo, tuttavia la maggior parte dei traumi delle vie aeree cervicali è in genere il risultato di un trauma da impatto. L'iperestensione del collo può comportare una lacerazione tracheale, la comparsa di fratture paramediane verticali della laringe e della trachea, e spesso una interruzione laringo-tracheale completa<sup>9,10</sup>. Al contrario i traumi da impatto di solito provocano una lesione a carico delle cartilagini cricoide e tiroide<sup>11</sup>. Un tipo specifico di trauma combinante entrambi i meccanismi è quello che si verifica con l'iperestensione del collo dopo una improvvisa decelerazione durante un incidente automobilistico poi seguita dalla collisione diretta del collo con lo sterzo o il cruscotto, la cosiddetta *padded dashboard syndrome*<sup>10,12</sup>. Un trauma della trachea si può anche verificare quando quest'ultima viene violentemente compressa, lungo l'esofago verso la colonna vertebrale<sup>13</sup>. Infine la trachea può essere sede del trauma in caso di collisione a causa dell'aumento improvviso della pressione intratracheale a glottide chiusa causata da un uso improprio della cintura di sicurezza<sup>14</sup>. Il trauma da impatto del torace può coinvolgere tutte oppure nessuna delle componenti della gabbia toracica e della cavità toracica. Queste componenti includono le ossa dello scheletro (coste, clavicole, scapole e lo sterno), i polmoni e le pleure, l'albero tracheobronchiale, l'esofago, il cuore, i grandi vasi del torace, ed il diaframma. La fisiopatologia responsabile del trauma toracico da impatto consiste nel disequilibrio tra il flusso d'aria, il flusso di sangue, oppure entrambi in combinazione. La sepsi dovuta a perdita di contenuto proveniente dal tratto alimentare, come per esempio nelle perforazioni esofagee, dovrebbe essere sempre considerata. Tuttavia il trauma da impatto esita comunemente in lesioni a carico della gabbia toracica (es. fratture costali). Il dolore associato a questo tipo di lesioni genera una difficoltà respiratoria con conseguente compromissione della ventilazione. I danni polmonari diretti, come per esempio le contusioni polmonari, sono frequentemente associate a traumi toracici maggiori e possono compromettere l'ossigenazione a causa di shunt e ventilazione dello spazio-morto. Le lesioni occupanti spazio (es. pneumotorace, emotorace ed emopneumotorace) interferiscono con l'ossigenazione e con la ventilazione per azione compressiva sul parenchima polmonare sano. Un appunto particolare va fatto per quanto riguarda lo pneumotorace iperteso, nel quale la pressione continua ad aumentare nell'emitorace coinvolto mediante perdite aeree dal parenchima polmonare allo spazio pleurico. Questo può comportare uno spostamento dei contenuti mediastinici nell'emitorace opposto. Distorsioni della vena cava superiore dovute a questo shift mediastinico possono generare una riduzione del ritorno venoso al cuore, una circolazione compromessa, con conseguente shock. A tale proposito, l'uso della toracosopia per la diagnosi e la gestione dei traumi toracici è in continuo aumento; così come l'uso dell'ecografia per la diagnosi di condizioni quali emotorace e tamponamento cardiaco; la Tomografia Computerizzata con tecnica spirale è utilizzata molto frequentemente per la formulazione di diagnosi definitive delle lesioni vascolari maggiori (es. lesioni dell'aorta toracica e delle sue branche) come le tecniche endovascolari per la riparazione del danno a carico dei grandi vasi.

### 3. Diagnosi clinica

I sintomi ed i segni dei traumi tracheo-bronchiali dipendono dal sito e dall'entità del trauma e la maggior parte di essi non è specifica per tipo di trauma. I sintomi ed i segni più frequenti in caso di trauma sono descritti nella tabella 1. L'ipossia e l'ipoventilazione sono i killers principali nella fase acuta del trauma. La valutazione della ventilazione deve essere effettuata quindi con alta priorità. L'identificazione di condizioni gravi sottostanti potrebbe essere talvolta solo un riscontro successivo, dopo la valutazione del circolo o le indagini diagnostico-strumentali. Le condizioni potenzialmente fatali dovrebbero essere identificate e trattate immediatamente. Quest'ultime potrebbero svilupparsi nel tempo, divenendo fatali durante le manovre rianimatorie. Dunque una rivalutazione ed una pronta diagnosi è estremamente importante, specialmente se le condizioni del paziente sono deteriorate. I meccanismi fisiopatologici ed il decorso clinico sono differenti a seconda che il trauma toracico sia penetrante o da impatto. Le condizioni cliniche dei pazienti affetti da un trauma penetrante sono soggette ad un rapido deterioramento, ed il ricovero in ambiente ospedaliero dovrebbe avvenire molto più rapidamente di quello dei pazienti coinvolti in un trauma toracico da impatto.

Tabella 1 – Frequenza di sintomi e segni.

Enfisema sottocutaneo 87%
Pneumotorace 17-70%
Dispnea 59-100%
Emottisi < 74%
Disfonia
Pneumomediastino
Pneumotorace iperteso
Cianosi
Emotorace
Frattura delle coste
Contusione polmonare
Shock
Hamman's sign

La prima valutazione dovrebbe servirsi di:

- rilevazione della saturazione dell'ossigeno con aggiunta di end-tidal CO<sub>2</sub> nei pazienti intubati;
- RX torace;
- ecografia FAST;
- emogasanalisi arteriosa.

e quando necessario essere nelle condizioni di poter posizionare un drenaggio pleurico e/o eseguire una tracheotomia percutanea. La seconda valutazione invece dovrebbe comprendere un esame più dettagliato e completo nell'intento di identificare tutte le lesioni presenti e programmare le eventuali indagini successive nonché il trattamento da praticare. Le lesioni toraciche identificate alla seconda valutazione in genere sono rappresentate da:

- fratture costali e Volet costale;
- contusione polmonare;

- pneumotorace semplice;
- emotorace semplice;
- lesione dell'aorta;
- lesione del miocardio;
- pneumotorace iperteso;
- emotorace massivo.

#### 4. Esame obiettivo

Questo è il primo strumento di diagnosi e comprende:

- determinazione della frequenza e della profondità degli atti del respiro;
- riscontro di eventuali asimmetrie della gabbia toracica o movimenti paradossi del torace;
- riscontro di eventuali contusioni, o segni provocati dal volante o dalla cintura di sicurezza;
- riscontro di eventuale deviazione della trachea;
- riscontro di eventuale enfisema sottocutaneo;
- valutazione se presente indolenzimento della gabbia toracica o 'scricchiolio' delle coste patognomonico di fratture costali;
- auscultazione del torace accertandosi della presenza di rumori respiratori uguali, presenti in egual misura in entrambi i campi polmonari;
- auscultazione particolarmente attenta degli apici polmonari, dei cavi ascellari e del dorso quando questo tipo di valutazione è possibile;
- praticare la percussione in entrambi gli emitoraci e valutare una eventuale presenza di ottusità o risonanza (più difficile da apprezzare in contesti di Pronto Soccorso).

I classici reperti possibili dipendono ovviamente dall'entità della lesione, per esempio, un piccolo emotorace potrebbe non presentare nessun segno obiettivabile. Un emotorace di entità moderata potrebbe mostrarsi con una ottusità alla percussione in assenza di rumori respiratori alle basi. Da notare inoltre l'eventuale presenza di collasso monopolmonare che potrebbe mimare uno pneumotorace iperteso controlaterale. Questo è un errore comune che di solito si verifica quando il tubo endotracheale è stato posizionato per errore nel bronco principale destro, ostruendo il bronco per il lobo superiore. Questo conduce al collasso del lobo polmonare superiore destro e spostamento della trachea verso destra. Il torace sinistro si mostra iper-risonante ed il paziente viene pertanto sottoposto a drenaggio pleurico impropriamente<sup>1</sup>.

#### 5. Diagnostica strumentale

La radiografia del torace rappresenta l'indagine più semplice e veloce e permette di diagnosticare facilmente la presenza di enfisema sottocutaneo (Fig. 1), pneumotorace (Fig. 2) o pneumomediastino (Fig. 3). Tuttavia la diagnosi dei traumi da impatto potrebbe essere molto difficoltosa e richiedere indagini aggiuntive quali la tomografia computerizzata (CT) (Figg. 4-5-6).

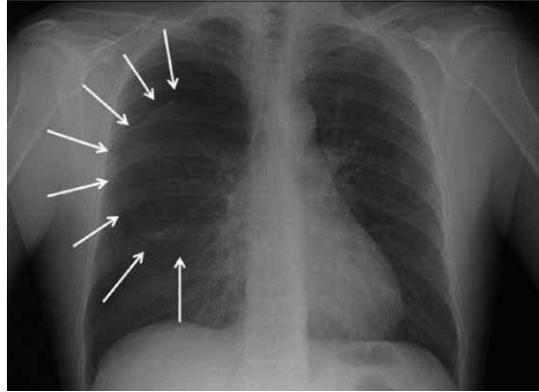
<sup>1</sup> <<http://www.trauma.org>>.

Quest'ultima infatti è altamente diagnostica per i traumi laringei tuttavia presenta una bassa specificità per i traumi tracheo-bronchiali. La CT ha un'accuratezza diagnostica pari al 71% da sola, e l'esecuzione di CT ad alta risoluzione avvalendosi delle ricostruzioni MPR/3D presenta un'accuratezza diagnostica pari a 94-100%. Linsey afferma che i traumi tracheo-bronchiali, nei Trauma centres, si presentano in numero esiguo in un anno e questo comporta una ridotta possibilità di esperienza per il medico ed un conseguente ritardo diagnostico<sup>6</sup>. Dunque, quando un medico prende in carico un paziente che ha subito un trauma al collo e torace di qualunque eziologia, deve sempre tenere presente la possibilità di una eventuale lesione tracheo-bronchiale. L'utilizzo del fibrobroncoscopio dovrebbe essere assolutamente incoraggiato in quanto questa è l'unica procedura in grado di confermare la diagnosi<sup>7</sup>. Ad eccezione dei pazienti con grandi lesioni cervicali, questo tipo di indagine dovrebbe essere effettuata prima di decidere la strategia terapeutica ed in caso di trattamento chirurgico scegliere l'approccio più indicato. L'esofagoscopia è spesso richiesta in caso di pazienti vittime di traumi penetranti oppure traumi post-tracheotomia, in considerazione della associata possibilità di perforazione esofagea, ed in questi casi l'ingestione di bario può rappresentare un ulteriore ausilio diagnostico<sup>16</sup>. I traumi da impatto o post-intubazione, invece, comportano raramente lesioni esofagee e ciò è di facile comprensione se si ricorda il meccanismo eziologico che sottende questo tipo di lesioni<sup>4</sup>. L'intubazione orotracheale è il metodo di scelta e, se possibile, esso dovrebbe sempre essere effettuato sotto guida endoscopica, in modo da evitare un peggioramento dell'estensione e della gravità della lesione<sup>3,5</sup>. Inoltre i pazienti candidati alla chirurgia dovrebbero essere intubati sotto guida endoscopica per la stessa ragione dei pazienti intubati in emergenza, ma per i pazienti chirurgici questa pratica dovrebbe essere rigorosamente osservata.

Figura 1 – RX torace: enfisema sottocutaneo.



*Figura 2 – RX torace: pneumotorace destro.*



*Figura 3 – RX torace: pneumomediastino.*



*Figura 4 – HRTC torace: polmone caduto per rottura bronco principale sinistro.*

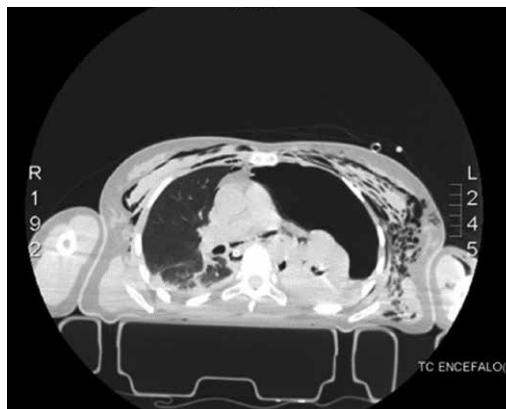


Figura 5 – TC torace basale: lesione laringo-tracheale.

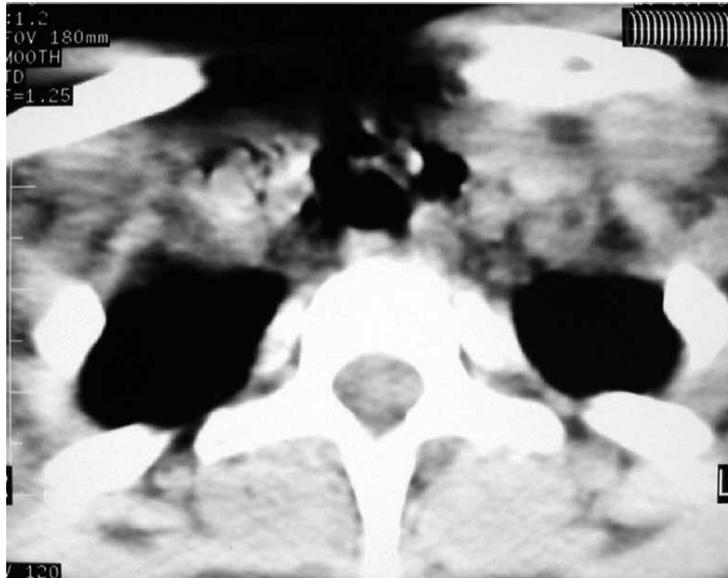
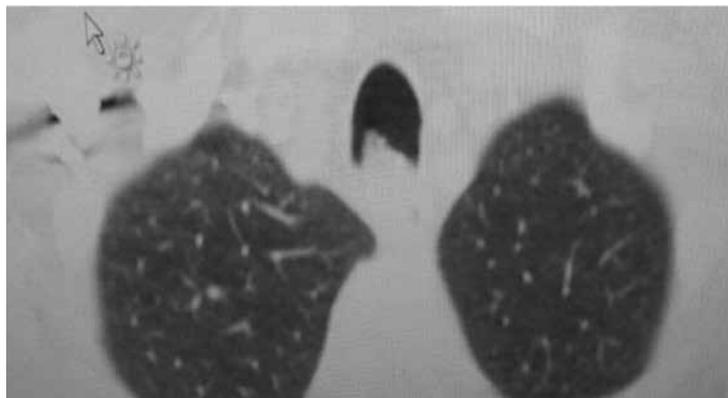


Figura 6 – TC torace basale: lacerazione pars membranacea della trachea.



## 6. Trattamento

Un trattamento di tipo conservativo dovrebbe essere riservato a quella parte di pazienti paucisintomatici o che presentano una sintomatologia non progressiva dal punto di vista clinico. Il trattamento chirurgico invece consiste, nella maggior parte dei casi in un debridement ed in una riparazione diretta della lesione in modo da ripristinare la continuità delle vie aeree<sup>3,7,5,16</sup>. Mussi *et al.* utilizzano questa tecnica nel 81% dei pazienti. Negli altri casi potrebbe essere necessaria la resezione di segmenti dell'albero tracheobronchiale non riparabili chirurgicamente, seguita alla fine da una anastomosi così come si pratica nelle resezioni del parenchima polmonare<sup>18,19,20</sup>.

Figura 7 – Tessuto di granulazione in corrispondenza dei punti di sutura da anastomosi tracheale.



Figura 8 – Lacerazione pars membranacea della trachea aggettante nel lume tracheale.



## Bibliografia

- 1 Johnson S.B. (2008) Tracheobronchial injury. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* XX, 52-57.
- 2 Rollins R.J., Tocino I. (1987) Early radiographic signs of tracheal rupture. *AJR Am J Roentgenol* CXLVIII, 695-698.
- 3 Mathisen D.J., Grillo H. (1987) Laryngotracheal trauma. *Ann Thorac Surg* XLIII, 254-262.
- 4 Massard G., Rouge Á.C., Dabbag A., Kessler R., Hentz J.G., Roeslin N., Wihlm J.M., Morand G. (1996) Tracheobronchial lacerations after intubation and tracheostomy. *Ann Thorac Surg* LXI, 1483-1487.
- 5 Cassada D.C., Munyikwa M.P., Moniz M.P., Dieter Jr. R.A., Schuchmann G.F., Enderson B.L. (2000) Acute injuries of the trachea and major bronchi: importance of early diagnosis. *Ann Thorac Surg* LXIX, 1563-1567.
- 6 Kelly J.P., Watts R.W., Moulder P.V., Everson C., Burch B.H., Lindsey E.S. (1985) Management of airway trauma I: tracheobronchial injuries. *Ann Thorac Surg* XL, 551-555.
- 7 Rossbach M.M., Johnson S.B., Gomez M.A., Sako E.Y., LaWayne Miller O., Calhoun J.H. (1998) Management of major tracheobronchial injuries: a 28-year experience. *Ann Thorac Surg* LXV, 182-186.

- 8 Berti A., Faccini M., Caputo P., Zucchi G., Larceri G., Bonardini L. (1997) Le rotture tracheo-bronchiali nei traumi toracici chiusi. *Minerva Chir* LII, 1227-1230.
- 9 Dougenis D. (2002) Trauma of the tracheobronchial tree. *Arch Hellen Med* XIX, 258-269.
- 10 Milner A. (2008) The airway in face, head, and neck injury. *SAJAA* XIV, 52-57.
- 11 Hurford W.E., Peralta R. (2003) Management of tracheal trauma. *Can J Anesth* L (Suppl.), R1-R6.
- 12 Nelson L.A. (2007) Airway trauma. *Int Anesthesiol Clin* XLV, 99-118.
- 13 Karmy-Jones R., Wood D.E. (2007) Traumatic injury to the trachea and bronchus. *Thorac Surg Clin* XVII, 35-46.
- 14 Rathlev N.K., Mezdor R., Bracken M.E. (2007) Evaluation and management of neck trauma. *Emerg Med Clin North Am* XXV, 679-694.
- 16 Grover F.L., Ellestas C., Arom K.V., Root H.D., Cruz A.B., Trinkle J.K. (1979) Diagnosis and management of major tracheobronchial injuries. *Ann Thorac Surg* XXVIII, 384-389.
- 17 Mussi A., Ambrogi M.C., Ribechini A., Lucchi M., Menoni F., Angeletti C.A. (2001) Acute major airway injuries: clinical features and management. *Eur J Cardiothorac Surg*. XX (1), July, 46-51, discussion 51-52.
- 18 Jones W.S., Mavroudis C., Richardson J.D., Gray L.A., Howe R.H. (1984) Management of tracheobronchial disruption resulting from blunt trauma. *Surgery* XCV, 319-323.
- 19 Edwards W.H., Morris Jr. J.A., Adkins Jr. R.B. (1987) Airway injuries. The first priority in trauma. *Am Surg* LIII, 192-197.
- 20 Velly J.F., Martigne C., Moreau J.M., Dubrez J., Kerdi S., Couraud L. (1991) Post traumatic tracheobronchial lesions. A follow-up study of 47 cases. *Eur J Cardio-thorac Surg* V, 352-355.





# Molecular biology of non-small cell lung cancer and specimen management: what the bronchoscopist should always keep in mind

*Anna Koutelou, Lorenzo Corbetta\**

## **I. Introduction**

Lung cancer is the most common cancer in men and the third most common in women. There were more than 1.8 million new cases (13% of total cancer incidence) and almost 1.6 million deaths (20% of total cancer mortality), as estimated in 2012. Lung cancer is the leading cause of cancer death in men in 87 countries and in women in 26 countries.

The most common cause of lung cancer is cigarette smoking, including second-hand smoke. Other causes of lung cancer include radon, occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, certain metals, asbestos, and crystalline silica, as well as exposure circumstances relevant to certain categories of work, and exposure to outdoor air pollution<sup>1</sup>.

## **2. Classification of non-small cell lung cancer**

Historically, small cell lung carcinoma has been distinguished from Non Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC), which includes the histological types of adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma. However, in the past decade, the distinction between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma has been increasingly recognized because of major differences in genetics and also in responses to specific therapies<sup>2</sup>. Therefore, lung cancers are increasingly classified according to molecular subtypes, predicated on particular genetic alterations that drive and maintain lung tumorigenesis. Such driver mutations, and the associated constitutively active mutant signaling proteins, are critical to tumor cell survival, leading to the development of novel targeted therapies. These driver mutations are best established for adenocarcinoma, and more recently a list of oncogenic drivers for squamous cell carcinoma has been discerned, allowing the identification of potential targeted therapies. Nevertheless, for the majority of lung cancers, there is as yet no clear firstline chemotherapy targeting a driver signature.

\* Anna Koutelou. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

## 2.1 Lung adenocarcinoma

Adenocarcinomas represent 40% of all lung cancers in the USA<sup>3</sup>. Most lung adenocarcinomas are diagnosed in the periphery of the lung. Major changes to the 2004 WHO classification are recommended in light of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer, American Thoracic Society, and European Respiratory Society classification of lung adenocarcinoma<sup>4</sup>. The term 'bronchioloalveolar carcinoma' is no longer used. In small biopsies or cytology specimens, a tumor is classified as adenocarcinoma if it shows clear glandular morphology such as acinar, papillary, lepidic, or solid with mucin patterns. In tumors that lack any clear adenocarcinoma or squamous cell carcinoma morphology, the tumor requires further evaluation with immunohistochemistry. The majority of lung adenocarcinomas from never-smokers harbour a mutation in either EGFR or HER2 (ERBB2) or a fusion involving ALK or ROS1<sup>5</sup>. Driver mutations in adenocarcinoma occur in the EGFR, HER2 (ERBB2), KRAS, ALK, BRAF, PIK3CA, and ROS1 genes. Mutations in KRAS and EGFR are mutually exclusive, as are most of the kinase domain mutations listed above, except for PIK3CA<sup>6,7</sup>. MET amplification occurs more frequently in resistant disease and is associated with EGFR tyrosine kinase inhibition. All of these mutations offer the possibility of targeted therapy, although only three (EGFR mutation, ALK and ROS1 fusion) are subject to targeted treatment with currently approved drugs: gefitinib or erlotinib for EGFR mutation and crizotinib for ALK and ROS1 fusion. Agents targeting the others are in development in phase 2 or phase 3. Adenocarcinomas from never-smokers have a higher frequency of EGFR mutations (38% vs 14%) and ALK rearrangements (12% vs 2%) compared with tumours from former or current smokers<sup>8</sup>.

## 2.2 Squamous cell lung carcinoma

Squamous cell carcinoma accounts for approximately 20% of all lung cancers in the USA<sup>4</sup>. At diagnosis, most squamous cell carcinomas are located in the central portion of the lung, but in recent years, the frequency of tumors located peripherally appears to have been increasing.

In resection specimens, tumors of this type are subclassified as squamous cell carcinoma, basaloid, clear cell, and small cell variants. Squamous differentiation is identified morphologically as intercellular bridging, squamous pearl formation, and individual cell keratinization. In small biopsies or cytology specimens, in poorly differentiated tumors that lack clear squamous morphology, immunohistochemistry should be used. Although squamous cell carcinomas have been regarded as tumors without specific molecular abnormalities, new discoveries allow most squamous cell lung cancers to be characterized with reference to available targeted therapies. If mutations in PIK3CA (20-30%), FGFR1 (20%), and DDR2 (4%) are considered, about one half of squamous cell lung carcinomas have genetic alterations that are potential molecular targets. The most frequent mutations in tumors from patients were in TP53, CDKN2A (P16), PTEN, PIK3CA, KEAP1, and MLL2<sup>9,10</sup>. Therapeutic agents are under development.

## 2.3 Large cell lung carcinoma

Large cell carcinoma accounts for 3% of all lung cancers in the USA<sup>4</sup>. Large cell carcinoma consists of sheets and nests of large polygonal cells with vesicular nuclei and prominent nucleoli and is diagnosed on the basis of exclusion to the extent that the presence

of squamous cell or glandular differentiation can be excluded by light microscopy<sup>11</sup>. The diagnosis of large cell carcinoma cannot be made on small biopsies or cytology specimens and requires a resection specimen.

### 3. Treatment options

#### 3.1 Early NSCLC

Patients who have stage I, II, and IIIA NSCLC typically have surgery to remove the tumor if the tumor is found to be resectable and the patient is able to tolerate surgery. Some patients who have undergone a resection surgery may benefit from adjuvant therapy in reducing the risk of lung cancer relapse<sup>12</sup>.

#### 3.2 Advanced NSCLC

Approximately 40% of newly diagnosed lung cancer patients are stage IV. The goal for treating these patients is to improve survival and reduce disease-related adverse events. For stage IV NSCLC, cytotoxic combination chemotherapy is the first-line therapy, which might be influenced by histology, age vs. comorbidity, and performance status (PS)<sup>13</sup>. The American Society of Clinical Oncology states that treatment for a patient with a PS of 0 or 1 is a regimen of a platinum (cisplatin or carboplatin) plus paclitaxel, gemcitabine, docetaxel, vinorelbine, irinotecan, or pemetrexed<sup>14</sup>. Patients with NSCLC that is localized to the chest and who are not candidates for surgical resection may benefit from radiotherapy. Radiotherapy also can be part of palliative care to improve quality of life in NSCLC patients who do not respond to surgery or chemotherapy<sup>15</sup>.

Personalized medicine by targeting appropriate molecular targets in tumors has helped improve survival in patients with NSCLC<sup>16</sup>. There are targeted agents that have been successful against epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangements. Through genomic testing, other molecular changes have been found including gene rearrangements of ROS1 and RET, amplification of MET and activating mutations in BRAF, HER2 and KRAS genes.

In 2009, the first randomized clinical trial (the Iressa Pan-Asia Study [IPASS]) showed that, for advanced NSCLC patients with an activating EGFR mutation, initial treatment with an EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) was superior to standard platinum-based chemotherapy<sup>17</sup>. Three years after the initial discoveries of EGFR mutations in lung cancer, in 2007, Soda and coworkers<sup>18</sup> reported that an inversion on chromosome arm 2p resulted in the creation of an EML4-ALK fusion gene in lung cancer. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved crizotinib for advanced-stage, ALK-positive lung cancer as is also recommended.

### 4. Molecular testing

#### 4.1 Epidermal growth factor receptor (EGFR) gene

EGFR is a cell-surface tyrosine kinase receptor that can activate pathways associated with cell growth and proliferation when activated. In cancers, mutations of EGFR produce uncontrolled cell division through constant activation. EGFR gene mutations are present in 10-15% of lung cancer adenocarcinomas patients who are of European and Asian descent, in those who have never smoked, and female<sup>19-21</sup>. While these characteristics are pre-

dominant, mutation testing is integral to finding those patients who would benefit from targeted tyrosine kinase inhibitor therapy.

#### **4.2 Anaplastic lymphoma kinase (ALK)**

Approximately 3-7% of all lung tumors contain ALK mutations<sup>22-24</sup> where these mutations are commonly seen in patients who are of a younger age. ALK mutations are also more common in adenocarcinoma patients with acinar histology or signet ring cells or those who have never smoked<sup>25,26</sup>. Rearrangement in EML-4-ALK is the most common ALK rearrangement seen in NSCLC patients. EML-4 mutations are common in adenocarcinomas of patients who had never smoked or had been light smokers whose tumors lack both EGFR and KRAS mutations<sup>22,26</sup>. ALK mutations are non-overlapping with other oncogenic mutations associated with NSCLC such as EGFR or RAS<sup>26,27</sup>. Currently there is an FDA-approved agent, crizotinib (Xalkori®, Pfizer), that targets constitutively activated receptor tyrosine kinases that result from EML4-ALK and other ALK fusions.

#### **4.3 Kristen-Ras Sarcoma Oncogene**

Because key lung cancer mutations are mutually exclusive, an alternative to EGFR mutation testing is K-ras mutation testing<sup>28</sup>. K-ras mutations are present in approximately 30% of lung adenocarcinomas and are confined to three codons, which lowers the cost and complexity of mutation sequencing. K-ras-mutation positive tumors are resistant to TKI therapy; thus, a positive test obviates the need for EGFR mutation testing. Adenocarcinomas that are negative for EGFR and K-ras mutations can be screened by FISH for the presence of chromosomal translocation of the ALK gene. Sequential testing for EGFR, K-ras, and ALK is reasonable, beginning with either K-ras or EGFR analysis, with ALK analysis reserved for K-ras- and EGFR-negative specimens. Concomitant testing is not necessary unless sequential testing causes a delay in treatment.

#### **4.4 ROS1 fusion gene**

Current guidelines either do not refer to ROS1 testing<sup>29</sup> or mention it briefly without making any strong recommendation<sup>30</sup>. With recent changes in the status of crizotinib for the treatment of ROS1-positive NSCLC, the case for recommending ROS1 testing will now increase. Certainly, assuming drug treatment is available, response rates in treated patients whose tumours bear a ROS1 rearrangement are impressive<sup>31</sup>. The group of patients more likely to bear a ROS1 fusion gene is largely the same as that currently recommended for testing for EGFR gene mutation and ALK gene rearrangement. Clinical features such as gender, ethnicity and smoking status are not used to select patients for EGFR or ALK testing<sup>29,30</sup>. Currently, however, as mentioned above, ROS1 testing is often part of a second phase of testing in a patient whose tumour is negative for more common, routinely tested alterations such as EGFR and KRAS mutation and ALK gene rearrangement and who is a lifelong never or long-time ex-smoker.

### **5. Resistance mechanisms to egfr-tkis**

Just as there are several sensitizing EGFR mutations that predict response to EGFR TKIs, other mutations have been linked to acquired resistance.

The most common mechanism of AR involves the emergence of an additional EGFR tyrosine kinase domain mutation, T790M, caused by a single base substitution, C to T, at nucleotide 2369; this mutation is found as a second mutation on the EGFR allele harboring the initial 'sensitizing' EGFR mutation<sup>32,33,34</sup>. Because AR is, within the tumor cell population, a subclonal process, that is, it is driven by the selection and outgrowth of a subclone of tumor cells that harbor T790M that confers a survival advantage in the presence of EGFR TKI, the technical sensitivity of the detection method is even more critical than in the testing for baseline, sensitizing EGFR mutations that are present in every tumor cell. Initial reports found this mutation in approximately 50% of tumors at the time of treatment failure<sup>32,33</sup>. A less common mechanism of EGFR TKI resistance is amplification of another receptor tyrosine kinase, most often MET or ERBB2.

A study reported histology transformation in tumors with acquired resistance; five patients with lung adenocarcinoma before EGFR-TKI treatment were found to have small-cell lung cancer (SCLC) in drug-resistant tumor biopsies, while retaining the original EGFR mutation<sup>35</sup>. This transition from NSCLC to SCLC appears to be specific to EGFR-TKI resistance and supports the importance of repeat biopsies at the time of resistance.

## 6. Molecular testing and specimen management

The official CAP/AMP/IASLC guidelines on molecular testing for the lung cancer patients, were released in 2013. The guideline addressed 5 principal and 14 corollary questions regarding molecular testing in the NSCLC<sup>29</sup>.

The principal questions included: (i) When should molecular testing be performed?; (ii) How should molecular testing be performed?; (iii) How should ALK testing be performed?; (iv) Should other genes be routinely tested in lung cancer?; and (v) How should molecular testing of lung adenocarcinomas be implemented and operationalized? Fourteen subjects have been addressed in 15 grade A/B recommendations.

The guidelines suggest testing all patients with advanced-stage tumors (stage IV according to the 7th edition on TNM staging) containing pure or mixed adenocarcinoma component, regardless of tumor grade, for the EGFR and ALK mutation status at the time of original diagnosis or tumor recurrence if the receptor status has not been determined previously. Tumors should be tested regardless of the patient's age, gender, ethnicity and smoking status. Even though tumors expressing the EGFR mutation tend to occur more often in females, younger patients who are non- or light smokers, and the EML4/ALK-positive tumors occur more often in younger non- or light smokers, these clinical characteristics are insufficient as selection criteria for targeted therapy or molecular testing. High concordance with respect to EGFR mutation status has been reported between primary tumors and metastatic foci (> 95%), therefore, either of the two sites can be used for molecular testing<sup>36-38</sup>. The choice of site should be guided by the quality of the sample.

Patients with stage I, II and III tumors may be tested for EGFR and ALK mutation status but this should occur at the discretion of local laboratory and in consultation with the local oncology teams. As new potential treatment targets are discovered in patients with lung cancer, standard molecular testing using multigenic assays may become the standard of care.

If tissue is abundant and cost is not a concern, testing for both EGFR and ALK mutations may be performed. However, use of an algorithm with sequential, rather than simultaneous testing may be more cost-effective. The guidelines propose the use of three

similar algorithms based on the observation that the three most common mutations encountered in lung cancer – EGFR, ALK and KRAS are mutually exclusive. (i) EGFR testing first followed by ALK testing (fluorescence in situ hybridization (FISH) method) if EGFR test is WT;(ii) EGFR testing using a more sensitive but less specific method (for example high-performance liquid chromatography) that may discover but fail to characterize in detail the EGFR mutation. If negative, ALK FISH testing may be performed. This would add an additional step but prevent a number of costly, definitive EGFR and ALK tests. (iii) Testing for KRAS (the most common mutation encountered in lung cancer). Patients with negative results would enter one of the two above algorithms. However, if tissue is sparse and sample might be exhausted on the KRAS testing, EGFR and ALK testing should be prioritized. Formalin-fixed paraffin-embedded fresh, frozen or alcohol-fixed specimens can all be used for polymerase chain reaction (PCR)-based EGFR mutation testing. Other tissue treatments should be avoided.

In all instances, bronchoscopist should work closely with cytopathologists and the cytopathology technicians who should guide them through the process of tissue collection, offering feedback on tissue quality, quantity and adequacy for effective molecular testing.

Although these guidelines provide several recommendations for standardizing molecular testing in lung cancer patients, the need of more technical standards, lead to the development of a practical evidence-based guideline. In 2014 the World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (WABIP), produced guidelines on the acquisition and preparation of conventional TBNA e EBUS-TBNA specimens for the diagnosis and molecular testing of (suspected) lung cancer. With this document the WABIP Task Force aimed to optimize procedure outcome, in clinical practice, stimulate standardization of specimen handling techniques and provide a practical procedure description<sup>39</sup>.

These guidelines addressed 4 patient investigation/intervention comparator outcome questions. In the first one they concluded that the number of aspirates per Lymph Node (LN) , does affect quantity and quality of the obtained specimen with both conventional transbronchial needle aspiration (TBNA) and EBUS-TBNA (4 and 3 aspirations respectively). As for the influence of needle size on the diagnostic yield of EBUS –TBNA, the guidelines suggest that no differences were demonstrated between a 22- and 21- gauge needle. Instead a limited number of studies, reported a better success rates during conventional TBNA with the use of 19-gauge needles compared with 22-gauge needles. Interestingly, neither the use of miniforceps nor the use of suction or the type of sedation/anesthesia has been found to influence the diagnostic yield in lung cancer.

Another important aspect of these guidelines, concerns the specimen preparation techniques. Multiple techniques for specimen acquisition and preparation have been reported in the literature though no direct comparisons of these techniques have been performed. Cytology slides are generally adequate for the diagnosis of malignancies and NSCLC sub-classification, though the use of specimen preparation techniques that allow cell block formation in general improve the ability to determine NSCLC sub-classification<sup>40-42</sup>. When needed, the smear used for ROSE can be distained and used for definitive cytological assessment (and immunocytochemistry or molecular pathology). There does not appear to be a superior method for specimen preparation. It is likely that optimal specimen preparation may vary between institutions depending on the preferences/expertise of pathology colleagues. We suggest local consultation with pathologists/cytologists to determine their preferred method of specimen preparation. Multiple methods for slide preparation have been reported, all of which appear to achieve similarly acceptable diagnostic per-

formance. Single reports suggest cost/time/ resource benefits for the use of specific techniques though these require further validation.

Although most large centers with high volume and vast experience in TBNA/EBUS-TBNA utilize ROSE in their daily clinical practice, the effect of ROSE itself has not been adequately studied. While ROSE offers the possibility of immediate and accurate feedback on the diagnosis and quality of the obtained specimen with the potential to influence the operator's plan (i.e. obtain additional samples for molecular testing, samples for culture or samples for flow cytometry), its use is not supported by firm evidence but still highly recommended by our expert consensus. ROSE is highly concordant with the final diagnosis and it may reduce the number of additional diagnostic procedures needed (and the risks associated with those procedures), but it does not influence the complication rate of EBUS or TBNA itself. The number of aspirations needed may be reduced, but procedure time has not been shown to be altered. There are insufficient data to evaluate cost effectiveness and to determine who should perform ROSE.

According to WASIB guidelines, molecular analysis can be routinely performed on the majority of cytological samples obtained by EBUS-guided and conventional TBNA but largely depends on the absolute number of vital tumor cells, percentage of tumor cells present in the material and the sensitivity of the molecular test that is being utilized. Although there is no prospective study evaluating the number of passes required to obtain adequate specimens for molecular testing, it appears that a number of 4 passes should suffice. There are no data regarding the influence of the type of the needle, use of miniforceps, suctioning, type of sedation, time spent inside the node and number of revolutions inside the node on molecular testing. Both smear and cell block preparations or core tissue can be utilized for molecular testing (while cell blocks and core tissue represent the best material for mutational analysis and are indispensable at the moment to assess ALK translocation, cytological slides can be successfully used to determine the status of EGFR and KRAS in cases where cell blocks or core tissue are lacking or feature an insufficient burden of tumor cells).

## **7. Re-biopsy in management of nsclc**

It can be important in treatment control when tumor behavior changes, as happens in a transformation into a more aggressive cancer type. It is important to get a look at changed tumor characteristics to determine the proper action. For example, neuroendocrine lung cancer can switch to SCLC type, which could be detected by re-biopsy. Tumor characteristics are important in directing treatments. Old targets can validate the choice to use existing and previous therapies. Moreover, material from re-biopsy makes it possible to explore a new target and to conduct clinical trials on new molecules<sup>43</sup>. When a TKI is used in NSCLC, there is a resistance tendency that becomes evident within two years. Some patients develop treatment resistance quicker than others, and re-biopsy is needed to confirm progression and look at new molecules that are being developed to overcome resistance. Without doing a re-biopsy to investigate the type of resistance and new targets, it would not be possible to use therapies against resistance in a controlled manner. One obstacle to drug development is that second-line patients with adequate tumor re-characterization to indicate gene alteration are difficult to find because re-biopsies are not customarily performed. However, nearly all clinical study protocols in relapsed adenocancer NSCLC now require a re-biopsy option to gather histological samples.

## 8. Conclusions

Recent advances in therapy for NSCLC have shown that a personalized approach to treatment has the potential to significantly reduce mortality. As knowledge of the molecular mechanisms that drive lung cancer progression increases, the amount of information that must be derived from a tumor specimen will also increase. Recent guidelines offered recommendations for the use testing of EGFR mutations and ALK fusions to guide patient selection for therapy with an epidermal growth factor receptor (EGFR) or anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, respectively, in all patients with advanced-stage adenocarcinoma, regardless of sex, race, smoking history, or other clinical risk factors, and to prioritize EGFR and ALK testing over other molecular predictive tests. Rearrangements of the ROS1 gene occur in 1-2% of (NSCLCs). Crizotinib, a highly effective inhibitor of ROS1 kinase activity, is now FDA approved for the treatment of patients with advanced ROS1-positive NSCLC. Consequently, focus on ROS1 testing is growing.

In 2014 practical recommendations by the WASIB task force made more clear the field of specimen acquisition and preparation of conventional and EBUS-guided TBNA, for the molecular testing of patients with known or suspected lung cancer.

Small specimens acquired by conventional and EBUS – guided TBNA are sufficient for molecular testing if specimen acquisition and processing are done with these needs in mind.

Clinical management implications of acquired resistance (AR) mechanisms are still evolving without established treatment guidelines; additional tumor material may be procured in this clinical setting in the course of diagnostic or therapeutic procedures, such as biopsies, to confirm recurrence or metastasis, or management of malignant effusions. The most common mechanism of AR involves the emergence of an additional EGFR tyrosine kinase mutation, T790M.

Re-biopsy of lung cancer patients with acquired resistance is feasible and could provide sufficient material for mutation analysis in most patients. One clear benefit from re-biopsy in treatment of NSCLC is that it provides an updated look at tumor characteristics, which can be used to redirect treatment.

A variety of approaches are used to process small-volume specimens for diagnosis and molecular testing; the best strategy will vary from one institution to another, depending on the existing infrastructure, such as expertise, laboratory resources, and technology. The optimum use of bronchoscopic procedures such as conventional TBNA and EBUS-guided TBNA requires a coordinated effort between the bronchoscopist and the cytopathologist to collect and triage specimens for diagnostic testing.

## References

- 1 World Health Organization (2012) *Cancer fact sheet No. 297*, <<http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs297/en/>> (10/2017).
- 2 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, <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.46.9270> PMID:23401443.
- 3 Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. *et al.* (2012). Lung cancer. In: *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, <[http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/)> (10/2017).
- 4 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 Thorac Oncol*, VI, 244-285, <http://dx.doi.org/10.1097/JTO.0b013e318206a221> PMID:21252716.
- 5 Pao W., Hutchinson K.E. (2012) Chipping away at the lung cancer genome. *Nat Med* XVIII, 349-351. <http://dx.doi.org/10.1038/nm.2697> PMID:22395697.
  - 6 Pao W., Girard N. (2011) New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* XII, 175-180. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70087-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70087-5) PMID:21277552.
  - 7 Ding L., Getz G., Wheeler D.A. *et al.* (2008) Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* CDLV, 1069-1075. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07423> PMID:18948947.
  - 8 Paik P.K., Johnson M.L., D'Angelo S.P. *et al.* (2012). Driver mutations determine survival in smokers and never-smokers with stage IIIB/IV lung adenocarcinomas. *Cancer* CXVIII, 5840-5847. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.27637> PMID:22605530.
  - 9 Hammerman P.S., Hayes D.N., Wilkerson M.D. *et al.* (2012) Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. *Nature* CDLXXXIX, 519-525. <http://dx.doi.org/10.1038/nature11404> PMID:22960745.
  - 10 Drilon A., Rekhtman N., Ladanyi M., Paik P. (2012). Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy. *Lancet Oncol* XIII, e418-e426. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70291-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70291-7) PMID:23026827.
  - 11 Travis W.D., Brambilla E., Müller-Hermelink H.K., Harris C.C. (eds.) (2004). *Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. Lyon: IARC.
  - 12 Zappa C., Mousa S.A. (2016) Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res* V (3), 288-300. doi: 10.21037/tlcr.2016.06.07.
  - 13 Kelly K., Crowley J., Bunn P.A. Jr. *et al.* (2001) Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol* XIX, 3210-3218.
  - 14 Scagliotti G.V., De Marinis F., Rinaldi M. *et al.* (2002) Phase III randomized trial comparing three platinum-based doublets in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* XX, 4285-4291.
  - 15 Amini A., Yeh N., Gaspar L.E. *et al.* (2014) Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer patients previously treated with conventional radiotherapy: a review. *Radiat Oncol* IX, 210.
  - 16 Riely G.J., Marks J., Pao W. (2009) KRAS mutations in non-small cell lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* VI, 201-205.
  - 17 Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. *et al.* (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* CCCLXI (10), 947-957 [PubMed: 19692680].
  - 18 Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. *et al.* (2007) Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* CDXLVIII (7153), 561-566 [PubMed: 17625570].
  - 19 Sonobe M., Manabe T., Wada H., Tanaka F. (2005) Mutations in the epidermal growth factor receptor gene are linked to smoking-independent, lung adenocarcinoma. *Br J Cancer* XCIII (3), 355-363 [PubMed: 16052218].
  - 20 Tokumo M., Toyooka S., Kiura K. *et al.* (2005) The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clin Cancer Res* XI (3), 1167-1173 [PubMed: 15709185].
  - 21 Tomizawa Y., Iijima H., Sunaga N. *et al.* (2005) Clinicopathologic significance of the mutations of the epidermal growth factor receptor gene in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* XI (19, pt 1), 6816-6822 [PubMed: 16203769].
  - 22 Chou T.Y., Chiu C.H., Li L.H. *et al.* (2005) Mutation in the tyrosine kinase domain of epidermal growth factor receptor is a predictive and prognostic factor for gefitinib treatment in patients with nonsmall cell lung cancer. *Clin Cancer Res* XI (10), 3750-3757 [PubMed: 15897572].

- 23 Park S., Holmes-Tisch A.J., Cho E.Y. *et al.* (2009) Discordance of molecular biomarkers associated with epidermal growth factor receptor pathway between primary tumors and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* IV (7), 809-815 [PubMed: 19487967].
- 24 Park S.H., Ha S.Y., Lee J.I. *et al.* (2009) Epidermal growth factor receptor mutations and the clinical outcome in male smokers with squamous cell carcinoma of lung. *J Korean Med Sci* XXIV (3), 448-452 [PubMed: 19543508].
- 25 Tsao M.S., Sakurada A., Ding K. *et al.* (2011) Prognostic and predictive value of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase domain mutation status and gene copy number for adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* VI (1), 139-147 [PubMed: 21107284].
- 26 Rekhman N., Ang D.C., Sima C.S., Travis W.D., Moreira A.L. (2011) Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* XXIV (10), 1348-1359 [PubMed: 21623384].
- 27 Rekhman N., Brandt S.M., Sigel C.S. *et al.* (2011) Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J Thorac Oncol* VI (3), 451-458 [PubMed: 21266922].
- 28 Nana-Sinkam S.P., Powell C.A. (2013) Molecular biology 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.), May, e30S-9S.
- 29 Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., Chitale D.A., Dacic S., Giaccone G., Jenkins R.B., Kwiatkowski D.J., Saldivar J.S., Squire J., Thunnissen E., Ladanyi M. (2013) College of American Pathologists International Association for the Study of Lung C, Association for Molecular P Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* XV (4), 415-453 doi:10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.
- 30 Kerr K.M., Bubendorf L., Edelman M.J., Marchetti A., Mok T., Novello S., O'Byrne K., Stahel R., Peters S., Felip E., Panel M. (2014) Second ESMO consensus conference on lung cancer: pathology and molecular biomarkers for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* XXV (9), 1681-1690 doi:10.1093/annonc/mdu145.
- 31 Shaw A.T., Ou S.H., Bang Y.J., Camidge D.R., Solomon B.J., Salgia R., Riely G.J., Varella-Garcia M., Shapiro G.I., Costa D.B., Doebele R.C., Le L.P., Zheng Z., Tan W., Stephenson P., Shreeve S.M., Tye L.M., Christensen J.G., Wilner K.D., Clark J.W., Iafrate A.J. (2014) Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* CCCLXXI (21), 1963-1971 doi:10.1056/NEJMoa1406766.
- 32 Pao W., Miller V.A., Politi K.A. *et al.* (2005) Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* II (3), e73 [PubMed: 15737014].
- 33 Kobayashi S., Boggon T.J., Dayaram T. *et al.* (2005) EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* CCCLII (8), 786-792 [PubMed: 15728811].
- 34 Engelman J.A., Mukohara T., Zejnullahu K. *et al.* (2006) Allelic dilution obscures detection of a biologically significant resistance mutation in EGFR-amplified lung cancer. *J Clin Invest* CXVI (10), 2695-2706 [PubMed: 16906227].
- 35 Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D., Digumarthy S., Turke A.B., Fidias P. *et al.* (2011) Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* III, 75ra26.

- 36 Park S., Holmes-Tisch A.J., Cho E.Y., Shim Y.M., Kim J., Kim H.S., Lee J., Park Y.H., Ahn J.S., Park K. *et al.* (2009) Discordance of molecular biomarkers associated with epidermal growth factor receptor path way between primary tumors and lymph node metastasis in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* IV, 809-815.
- 37 Yatabe Y., Matsuo K., Mitsudomi T. (2011) Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. *J Clin Oncol* XXIX, 2972-2977.
- 38 Sun L., Zhang Q., Luan H., Zhan Z., Wang C., Sun B. (2011) Comparison of KRAS and EGFR gene status between primary non-small cell lung cancer and local lymph node metastases: implications for clinical practice. *J Exp Clin Cancer Res* XXX, 30.
- 39 van der Heijden E.H., Casal R.F., Trisolini R., Steinfurt D.P., Hwangbo B., Nakajima T., Gulddammer-Skov B., Rossi G., Ferretti M., Herth F.F., Yung R., Krasnik M. (2014) World Association for Bronchology and Interventional Pulmonology, Task Force on Specimen Guidelines. 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 doi: 10.1159/000368857. Epub 2014 Nov 5.
- 39 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* CLXXXV, 606-611.
- 40 Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A.G., Geisinger K., Yatabe Y., Ishikawa Y., Wistuba I., Flieder D.B., Franklin W., Gazdar A., Hasleton P.S., Henderson D.W., Kerr K.M., Petersen I., Roggli V., Thunnissen E., Tsao M. (2013) 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* CXXXVII, 668-684.
- 41 Thunnissen E., Kerr K.M., Herth F.J., Lantuejoul S., Papotti M., Rintoul R.C., Rossi G., Skov B.G., Weynand B., Bubendorf L., Katrien G., Johansson L., Lopez-Rios F., Ninane V., Olszewski W., Popper H., Jaume S., Schnabel P., Thiberville L., Laenger F. (2012) The challenge of NSCLC diagnosis and predictive analysis on small samples. Practical approach of a working group. *Lung Cancer* LXXVI, 1-18.
- 42 Kim Y., Ko J., Cui Z. *et al.* (2012) The EGFR T790M mutation in acquired resistance to an irreversible second-generation EGFR inhibitor, *Molecular Cancer Therapeutics*, XI (3), 784- 91.



# Il trattamento ottimale del prelievo citologico in endoscopia bronchiale: ROSE e citoincluso

*Giuseppina Marrazzo, Flavio Fedele, Lorenzo Corbetta\**

## I. Tumore del polmone

Il tumore del polmone è la principale causa di morte per cancro nel mondo: esso infatti rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto<sup>1</sup>.

### I.1 Anatomia patologica

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

- carcinomi non a piccole cellule (NSCLCs);
- carcinomi a piccole cellule (SCLCs).

In passato, i tumori non a piccole cellule erano raggruppati assieme, e non era stata posta attenzione a una più specifica tipizzazione istologica (adenocarcinoma e carcinoma a cellule squamose). Questo era accettato perché non c'era ancora alcuna implicazione terapeutica nel separare i sottotipi istologici. Negli ultimi anni, la classificazione del carcinoma del polmone è stata ampiamente rivisitata, con l'introduzione di cambiamenti significativi dovuti sostanzialmente alla riconosciuta importanza dei test molecolari nell'individuare gruppi di pazienti che possono essere sottoposti a terapie specifiche: l'identificazione delle mutazioni dei geni EGFR e ALK, riscontrate quasi esclusivamente negli adenocarcinomi polmonari è clinicamente rilevante in quanto gli inibitori della tirosinchinasi EGFR, rappresentano la terapia di prima linea in pazienti che hanno un adenocarcinoma in stadio avanzato con mutazione di EGFR. E lo stesso vale per le mutazioni di ALK.

Nella nuova classificazione, i tumori non a piccole cellule (NSCLC) vengono classificati in 3 maggiori istotipi:

\* Giuseppina Marrazzo e Flavio Fedele, Azienda Ospedaliera di Cosenza. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

- carcinoma a cellule squamose;
- adenocarcinoma;
- NSCLC-NOS.

I primi due presentano una morfologia caratteristica, ghiandolare o squamosa; se un NSCLC, invece, non mostra una definitiva morfologia ghiandolare o squamosa, questo viene classificato come carcinoma non a piccole cellule non ulteriormente tipizzabile.

I tumori NSCLC-NOS dovrebbero essere studiati ulteriormente nel tentativo di classificarli in maniera più precisa, utilizzando marcatori specifici per l'adenocarcinoma (ad esempio il TTF-1 o la NAPSINA-A), o per la variante squamosa (ad esempio p40 o p63).

In tal modo, i tumori che sono positivi per i marcatori molecolari tipici dell'adenocarcinoma saranno classificati come NSCLC-favor adenocarcinoma; al contrario, i tumori che presentano marcatori tipici dello squamo cellulare, saranno classificati come NSCLC favor-carcinoma a cellule squamose.

I tumori per i quali non può essere investigata la positività per i diversi marcatori saranno classificati ancora come NSCLC-NOS.

Ulteriori importanti modifiche riguardano il termine 'carcinoma bronchiolo alveolare': i tumori che prima venivano classificati come mucinosi BAC, vengono ora classificati come adenocarcinoma mucinoso AIS (*in situ*) o MIA o invasivo.

## **1.2 Tipizzazione e stadiazione della malattia mediante l'approccio endoscopico e percutaneo**

Una volta diagnosticata la presenza della neoplasia, la tipizzazione può avvenire nei modi seguenti.

1. *Esame citologico dell'espettorato*: infatti i tumori a sede ilare possono essere diagnosticati con questa metodica in circa l'80% dei casi, soprattutto i carcinomi epidermoidi che presentano una maggiore esfoliazione cellulare.

2. *Indagini broncoscopiche* che rappresentano una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare.

Nelle *lesioni centrali*, broncoscopicamente visibili, la sensibilità diagnostica varia, combinando le diverse tecniche di prelievo, dal 69% al 91%. Le pinze biotiche sono lo strumento di prelievo maggiormente utilizzato, essendo in grado di offrire una resa diagnostica dell'80%, anche se alcuni studi riportano sensibilità maggiore del 90%. Brushing e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia. Anche l'agoaspirato transbronchiale (TBNA) può essere utilizzato nel campionamento di lesioni centrali con una buona resa diagnostica (68-91%). L'impiego di questo strumento risulta particolarmente utile nei tumori con prevalente sviluppo sottomucoso o peribronchiale, oppure nelle lesioni ad ampia componente necrotica in cui l'ago, oltrepassando la zona necrotica, può avere più possibilità di campionare cellule vitali.

Nelle *lesioni periferiche*, la sensibilità diagnostica della broncoscopia varia ampiamente in relazione a diversi fattori, quali le dimensioni della lesione, i rapporti della stessa con l'albero bronchiale e il tipo di strumento di prelievo impiegato. In questo contesto, l'ago-aspirato transbronchiale offre la migliore resa diagnostica rispetto alle pinze e al brushing, per cui il suo utilizzo routinario è raccomandato. L'impiego dell'ago-aspirato in associazione alla biopsia offre una resa diagnostica media per le lesioni periferiche

superiori ai 2 cm del 78%. La sensibilità è notevolmente minore per le lesioni di dimensioni inferiori ai 2 cm (33%). Deve essere sottolineato che l'approccio transbronchiale alle lesioni polmonari periferiche localizzate si deve sempre avvalere di un sistema di guida che consenta all'operatore di centrare la lesione<sup>2</sup>.

3. *Biopsia percutanea sotto guida ecografica o sotto controllo TAC*: l'impiego dell'agoaspirato transtoracico per le lesioni periferiche non diagnosticabili con broncoscopia, consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% dei tumori con diametro > 2 cm. Tuttavia questa metodica può comportare alcune limitazioni: il 5% dei casi presenta emoftoe e il 10-20% pneumotorace<sup>3</sup>.

Come già descritto, mediante l'approccio transbronchiale si possono ottenere informazioni stadiali inerenti:

- il parametro T (l'esplorazione delle vie aeree verifica l'estensione loco regionale della malattia: eventuale interessamento della carena, di grossi bronchi o presenza di neoplasie broncogene centrali sincrone);
- il parametro N (l'approccio transbronchiale fornisce la possibilità, durante la stessa procedura diagnostica, di campionare le stazioni linfonodali mediastiniche adiacenti le vie aeree: agoaspirato transbronchiale (TBNA)).

Tale metodica può avere anche un ruolo terapeutico, con un trattamento laser o una protesi endobronchiale è possibile disostruire vie aeree nei casi di atelettasia.

## 2. 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 (brushing, lavaggi, ago aspirato ecc.), e queste possono essere allestite mediante:

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

### 2.1 Preparato su strato sottile e ROSE

Nei preparati ottenuti per striscio il materiale viene deposto su un vetrino e strisciato con cura per non danneggiare le cellule. Per ottenere preparati citologici qualitativamente e quantitativamente soddisfacenti, gli strisci dovrebbero essere costituiti da un solo strato cellulare; in preparazioni più spesse: infatti, i reagenti possono venire intrappolati tra gli strati e conferire al preparato una colorazione di fondo che può rendere difficile l'interpretazione dei risultati. Per assicurare la conservazione delle strutture esaminate, gli strisci dovrebbero essere fissati il più rapidamente possibile, o comunque entro le 24 ore dal prelievo. La fissazione deve essere effettuata immediatamente per evitare fenomeni di essiccamento e/o degenerazione cellulare, e questa può essere fatta con immersione in alcol etilico al 95%, fissativo spray o fissazione in aria. L'errata fissazione è fonte di diagnosi non accurata e pregiudica la valutabilità del preparato, con presenza di alterazioni come rigonfiamento cellulare e distorsione del citoplasma. Lo studio del materiale preso in esame direttamente sul vetrino (strato sottile), è fondamentale per analizzare le caratteristiche citologiche, e soprattutto per valutare l'ade-

guatezza o meno del campione. Una delle metodiche più importanti che negli ultimi anni ha facilitato il lavoro del broncoscopista è la rapid on-site evaluation. La rapid on-site evaluation (ROSE) dei campioni aspirati, infatti, assieme alla preparazione del cell-block, sono considerate tecniche efficaci per ottimizzare il rendimento e l'efficienza della 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 un orientamento diagnostico 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, la ROSE è stata associata ad un aumento della sensibilità dell'EBUS-TBNA, che varia dal dall'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 immunoistochimica<sup>4</sup>.

I metodi di colorazione on-site, devono essere caratterizzati da velocità e facilità di preparazione e colorazione, ma allo stesso tempo devono fornire al patologo il tempo sufficiente di valutare o meno l'adeguatezza del campione preso in esame.

Ad oggi sono disponibili diversi metodi di colorazione on site: uno è il DiffQuick, il Wright-Giemsa modificato, la cui preparazione prevede quattro passaggi e dura circa 45 secondi, ed è la metodica che illustra in modo completo le caratteristiche citoplasmatiche e la presenza di materiale come la mucina. Essa ha il vantaggio di consentire a una sola persona, in questo caso il patologo, di ricevere il materiale aspirato, preparare il vetrino e esaminarlo, fornendo così al broncoscopista una diagnosi provvisoria. La colorazione di Wright-Giemsa è una colorazione del tipo Romanowsky modificata, adatta a colorare in modo differenziale gli elementi cellulari del sangue. Quando le pellicole di sangue vengono colorate secondo la procedura descritta, il nucleo e il citoplasma dei globuli bianchi assumono un caratteristico colore blu o rosa. La combinazione dei coloranti contenuti nel prodotto assicurano una colorazione omogenea e la riproducibilità. I nuclei assumeranno svariate tonalità di viola. Il colore del citoplasma sarà di varie gradazioni, dal blu al rosa pallido. Nel citoplasma di alcuni tipi di cellule potrebbero comparire alcuni granuli dal rossiccio al lilla. I basofili saranno caratterizzati dalla presenza di granuli tra il blu scuro e il nero nel citoplasma. Gli eosinofili saranno caratterizzati dalla presenza di granuli arancioni nel citoplasma. I globuli rossi dovrebbero assumere un colore tra il rosa e l'arancione.

La seconda metodica è rappresentata dal PAP-ROSE, che utilizza il metodo Papanicolau in vetrini fissati con alcol. In questo caso, per la preparazione è richiesto più tempo e più manodopera, ma fornisce informazioni maggiori sulle caratteristiche nucleari del materiale aspirato. Questo approccio richiede 15 passaggi, per un tempo totale di circa 3 minuti. Il metodo Papanicolau è una colorazione tricomia. Tale metodica ha il pregio di fornire un ottimo dettaglio della struttura nucleare e di conservare una suf-

ficiente trasparenza del citoplasma, pur conferendogli particolari tonalità cromatiche. Con questa tecnica gli elementi cellulari appaiono con i nuclei in blu, le cellule acidofile vanno dal rosso all'arancio, le cellule basofile dal blu al verde, gli eritrociti sono rossi e i neutrofili sono di colore violetto chiaro. Queste due metodiche sono complementari perché, come è stato sottolineato precedentemente, enfatizzano diverse caratteristiche delle cellule prese in esame<sup>5</sup>.

Infine è d'obbligo ricordare la colorazione mediante ematossilina-EA50, che è la colorazione usata per i vetrini. Ematossilina è il colorante basico: colora in blu violaceo le componenti cellulari cariche negativamente (per esempio gli acidi nucleici) che per questo vengono definite 'basofile'. Il nucleo risulta quindi sempre colorato di blu/violetto, più o meno scuro a seconda dello stato di aggregazione della cromatina, mentre la eventuale basofilia citoplasmatica è dovuta, nella maggior parte dei casi, alla presenza di ribosomi (poliribosomi liberi o REG).

Per la colorazione rapida del vetrino si segue questo procedimento:

- fissazione in alcool a 95° per 20 secondi;
- lavaggio rapido in acqua corrente;
- colorazione in ematossilina per 20-30 secondi;
- due lavaggi rapidi in acqua corrente
- passaggio in alcool a 95° per 10 secondi;
- colorazione con EA50 per 15 secondi;
- lavaggio rapido in acqua corrente;
- montaggio con mezzo acquoso.

Come già precedentemente accennato, la ROSE viene utilizzato per determinare l'adeguatezza dei campioni prelevati con TBNA, i cui criteri sono:

- presenza di linfociti: la componente linfoide deve essere costituita da almeno 40 linfociti per campo microscopico nel punto più cellulato del vetrino<sup>6</sup>;
- riconoscimento delle cellule bronchiali: le cellule bronchiali possono essere introdotte durante il prelievo, e più raro è il riscontro di macrofagi alveolari e di elementi flogistici.
- Al contrario i campioni non diagnostici sono caratterizzati da:
  - materiale alterato da sangue;
  - allestimento non idoneo;
  - campioni in cui sono presenti elementi cellulari normali, come macrofagi e cellule bronchiali.

La ROSE effettuato durante la TBNA ha, come accennato anteriormente, l'importante funzione di determinare se il linfonodo bersaglio è stato raggiunto, e dunque di determinare se il materiale aspirato è adeguato. Questo è fondamentale tra le altre cose, anche per migliorare le competenze del broncoscopista. Una limitazione è rappresentata dal fatto che nella maggior parte dei casi solo la valutazione Diif-Quick viene effettuata per la ROSE. Questo tipo di colorazione si basa sulla modifica della metodica di Wright-Giemsa, in cui la differenziazione tra linfociti e altre cellule è relativamente facile. Però, è stato anche riportato che i risultati falsi-negativi sono molto più frequenti rispetto ad altre colorazioni, in particolare rispetto al Papanicolau. La sensibilità del ROSE, dunque, può essere migliorata con l'uso della colorazione rapida con Papanicolau<sup>7</sup>.

Le linee guida del 2014 hanno cercato di presentare dei protocolli per ottimizzare il risultato di tale procedura nella pratica clinica quotidiana. In questo documento si

evince che in realtà la ROSE non è in grado di aumentare la resa diagnostica dell'EBUS-TBNA, e non riduce il numero di aspirazioni, dal momento che la media di 3-4 aspirazioni si osserva anche senza ROSE. Inoltre non è stata osservata nessuna diminuzione del tempo necessario per effettuare la procedura, che, come detto precedentemente dipende soprattutto dal numero di stazioni linfonodali da esaminare, e non si osserva nemmeno una diminuzione delle complicanze legate all'EBUS-TBNA. 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, iniziando la procedura nelle regioni N3, seguite da quelle N2 e N1. 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 la ROSE e la diagnosi finale, uguale all'89,1% nello studio di Trisolini e al 94,3% nello studio di Nakajima.

## 2.2 Cell block tradizionale

### LA STORIA

La capacità di individuare le cellule tumorali nei fluidi corporei è stata realizzata nel 1882, quando la prima diagnosi di cancro è stata realizzata da un campione citologico. L'idea del CB è stata descritta per la prima volta nel 1896 utilizzando un'inclusione del materiale in celloidina ma il CB ha guadagnato l'accettazione su larga scala come strumento diagnostico nel 1947, quando è stato utilizzato per aumentare la cellularità dei versamenti sierosi.

Il cell block è una micro biopsia incorporate in paraffina che per la sua somiglianza a un preparato istologico, permette di poter valutare sia la morfologia a livello cellulare che tissutale, identificando le alterazioni sia a livello cellulare che nella struttura dei tessuti; unitamente a questo tale tecnica, ha la capacità di rendere disponibile sezioni di tessuto multiple per le prove complementari, tra cui colorazioni speciali, analisi immunoistochimica e diagnostica molecolare.

In altri termini, un'indagine citologica viene trasformata in un esame istologico, ampliando il valore diagnostico dei campioni citologici.

Una sezione standard istologica, presenta quattro o cinque micron di spessore e mostra l'organizzazione e la composizione cellulare di un frammento micro biptico. Una combinazione tra citologia classica e cell blocks stabilisce una sinergia che è in grado di fornire questa fiducia.

### ALLESTIMENTO DEL CELL BLOCK

L'allestimento del citoincluso (cell block) è una procedura che può essere eseguita contemporaneamente o in alternativa ad altre preparazioni citologiche, con l'obiettivo di unire i vantaggi dei prelievi effettuati con tecnica citologica con quelli propri dell'istopatologia. La tecnica prevede un primo momento di concentrazione delle cellule mediante centrifugazione nel liquido citologico di base, cui segue l'allontanamento del supernatante e la raccolta del sedimento cellulare. Questo è poi risospeso in liquido fissativo, solitamente formalina neutra tamponata al 4-5%, lasciato fissare, preferibilmente a 4-6 °C per un paio d'ore (si esegue questa fissazione per i campioni che arrivano freschi non fissati). Il fissativo viene aggiunto in proporzioni idonee al materiale e per un tempo sufficiente a

garantire fissazione. Dopo ulteriore centrifugazione il sedimento cellulare viene disidratato con la serie degli alcoli, chiarificato con soluzioni diafanizzanti, incluso in paraffina e tagliato al microtomo, a somiglianza di quanto avviene per i campioni istologici. L'allestimento in cell block del campione citologico incrementa le possibilità della diagnostica morfologica, poiché consente una migliore valutazione dei caratteri costitutivi degli aggregati, limitando la sovrapposizione cellulare e riducendo l'interferenza apportata dalla presenza di emazie e dai detriti cellulari. Inoltre l'inclusione in paraffina permette, da un lato la conservazione del campione e la possibilità di effettuare successive indagini immunoistochimiche con un ampio panel anticorpale. Spesso è segnalata la difficoltà tecnica nella raccolta del sedimento per l'esecuzione dell'inclusione in occasione di campioni con scarsa cellularità. Si può ovviare a questo inconveniente colorando il sedimento con una goccia di eosina o eseguendo una pre-inclusione in agar, in celloidina o in coagulo di fibrina. Questi sistemi di pre-inclusione agevolano la raccolta dell'intero sedimento, impedendo la perdita delle cellule durante i passaggi successivi. La metodica che impiega l'agar neutro prevede il rivestimento con questa sostanza del sedimento cellulare immediatamente dopo la fissazione, prima dei passaggi disidratanti. Il vantaggio è strettamente associato alla natura dell'agar, il quale può essere solidificato quando la temperatura scende sotto i 50°C.

I passaggi più importanti sono:

- scaldare il gel agar al 3%, ottenendo così la conversione del gel in liquido;
- fissare le cellule in formalina;
- dopo la centrifugazione, miscelare le cellule precedentemente fissate e centrifugate con poche gocce di gel agar liquefatto;
- raffreddare l'agar a temperatura ambiente o in acqua fredda;
- quando l'agar è indurito, rimuoverlo dal tubo, avvolgerlo nella carta per lenti e trasferire il tutto in altro box per ulteriori passaggi<sup>8</sup>.

Il mezzo con l'utilizzo della celloidina prevede la preparazione di una soluzione di celloidina, che si ottiene sciogliendo 10 gr di questa sostanza in 100 ml di una miscela composta da alcol e etere etilico. Successivamente si riempie la provetta con questa soluzione e quindi con cloroformio per indurire la pellicola di celloidina e prevenire l'eccessiva asciugatura. Inine in tale provetta si versa il campione citologico sospeso nel fissativo (formalina al 10%) e si centrifuga per dieci minuti a un elevato numero di giri. In seguito si scarta il supernatante, si elimina la parte superiore della pellicola di celloidina e si recupera la porzione inferiore (sedimento), che si tratta secondo la tecnica di routine istologica. La procedura che implica la formazione del coagulo di fibrina (metodo plasmatombrina), si esegue centrifugando il campione citologico e, dopo aver eliminato il supernatante, si aggiungono alcune gocce di plasma seguite da una piccola quantità di trombina, affinché si formi un coagulo. Questo viene poi fissato e processato al pari di un campione istologico<sup>9</sup>. In particolar modo, i passaggi più importanti sono:

- mescolare il sedimento cellulare con alcune gocce di plasma dopo la centrifugazione;
- aggiungere lo stesso numero di gocce di trombina nella miscela cellule-plasma;
- il 'blocchetto' generalmente si forma in 1-2 minuti;
- rimuovere il clot e avvolgerlo nella carta per lenti, trasferire tutto in un altro box per ulteriori passaggi.

Il metodo migliore per preparare questi campioni non dovrebbe tuttavia prevedere la fissazione del materiale cellulare, ma lo si dovrebbe mettere in un normale liqui-

do fisiologico. L'azione coagulante del plasma e della trombina, infatti, viene inibita dai fissativi, inclusi l'alcol e la formalina. Se il campione viene fissato, il sedimento cellulare deve essere lavato con una soluzione salina molte volte prima di procedere con la metodica. Molti studi hanno dimostrato come la tecnica con la trombina sia effettivamente la migliore, perché è in grado di riprodurre la più alta cellularità del preparato, un'ottima morfologia cellulare e un chiaro background per l'analisi immunohistochimica<sup>9</sup>.

Le sezioni ottenute con la tecnica del CB offrono quindi una serie di vantaggi rispetto ai strisci citologici tradizionali:

- riduzione della sovrapposizione cellulare e interferenza legata alla presenza di sangue e di detriti cellulari;
- conservazione dell'architettura cellulare;
- colorazione con ematossilina eosina comparabile con quella eseguita sui pezzi chirurgici;
- conservazione nel tempo del materiale per poterne disporre anche in tempi successivi;
- possibilità di eseguire ulteriori studi come IHC e biologia molecolare;
- la letteratura suggerisce che le sezioni ottenute dal CB migliorano la rilevazione di cellule maligne, infatti molti studi dimostrano che il tasso di positività di un campione citologico maligno è aumentato utilizzando il CB, ottenendo così un miglioramento in termini diagnostici.

Molti dati presenti in letteratura sottolineano la grande importanza di questa tecnica di campionamento, la quale è in grado di aumentare l'accuratezza dell'EBUS-TBNA, mediante una tipizzazione più accurata della malattia, l'identificazione di metastasi ne mediastino, e in pazienti con adenocarcinoma, una corretta analisi genetica per l'EGFR. Con lo sviluppo di nuovi trattamenti per il NSCLC, che hanno diversi gradi di efficacia e tossicità, una classificazione patologica precisa è diventata essenziale. In tal senso, le difficoltà di una precisa diagnosi patologica sono aumentate con l'emergere di queste procedure mini-invasive, come appunto l'EBUS-TBNA. Alcuni studi hanno dimostrato che i vetrini citologici, non combinati con l'allestimento del cell-block<sup>4</sup>, presentano un rischio più elevato di risultati falsi-positivi su una diagnosi di carcinoma. Bulman e collaboratori hanno evidenziato che l'istologia può essere determinata dal cell-block nell'85% dei campioni in cui c'era una diagnosi incerta. Sempre gli stessi autori hanno sottolineato che tale metodica facilita enormemente l'analisi immunohistochimica, quando l'analisi morfologica non è in grado di determinare la diagnosi. In altre pubblicazioni, nelle quali una diagnosi citologica da EBUS-TBNA veniva comparata ad altre tecniche, come la chirurgia, la biopsia bronchiale o l'aspirazione trans toracica, si è riscontrata una maggior concordanza quando si otteneva anche il cell-block. Gauchotte e collaboratori, hanno riportato una resa diagnostica che differiva tra i diversi prelievi, e trovarono che la resa diagnostica del vetrino citologico era del 72,8%, quella della citologia su liquido di base era del 78,8% e infine quella del cell-block era del 69,9% e infine la resa delle tre tecniche congiunte era dell'82,8%. Con la combinazione di queste tecniche, la sensibilità e il valore predittivo negativo erano dell'89,1% e del 71,4% rispettivamente. Si è visto quindi che la performance della combinazione delle tre tecniche, era migliore soprattutto per le patologie maligne che per le patologie infiammatorie<sup>10</sup>. Nello studio di Alici e collaboratori, al contrario, la performance diagnostica del cell-block era più alta rispetto a quella del vetrino citologico, con una percentuale rispettivamente del 84,1%

e del 68,8% per le patologie maligne. Con la combinazione delle due tecniche, i valori di sensibilità e la specificità per malattie maligne e benigne erano del 92,5%, 100% e 99,4%, 95% rispettivamente<sup>11</sup>. Le caratteristiche morfologiche nei vetrini citologici, inoltre, forniscono indicazioni per la sottoclassificazione del carcinoma cellulare non a piccole cellule in molte occasioni, ma la distinzione è molto difficile in un'altra importante percentuale di casi, in particolare per i carcinomi scarsamente differenziati. I risultati dello studio di Loukeris e collaboratori dimostrano che il cell-block garantisce la presenza di materiale aggiuntivo per studi morfologici, immunohistochimici e molecolari. In particolare, i ponti intercellulari evidenziati nel cell-block accertano la diagnosi di carcinoma a cellule squamose anche per gli adenocarcinomi, l'organizzazione architettonica e i modelli di cellule correlano bene con la diagnosi nel 94,4% dei casi. Lo studio infatti dimostra ancora una volta che la metodica del citoincluso può avere una grande importanza in tal senso<sup>12</sup>.

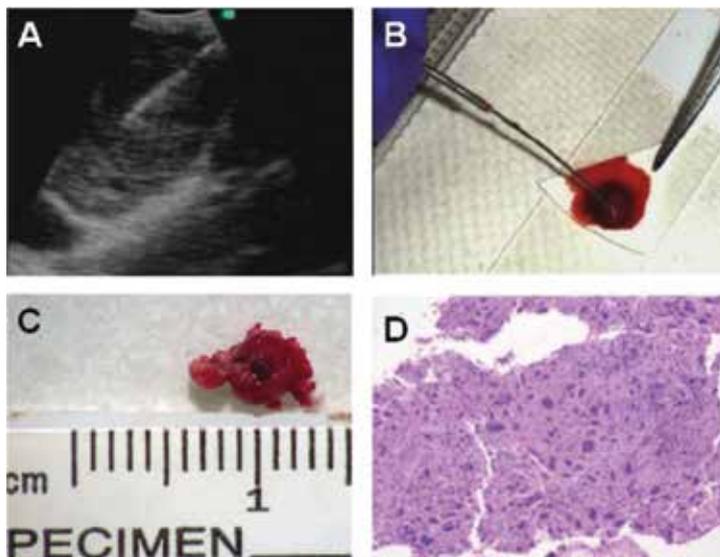
#### INDAGINI IMMUNOISTOCHIMICHE APPLICATE ALLA TECNICA DEL CELL BLOCK

I cell blocks sono la piattaforma ideale per studi diagnostici ausiliari come IHC e per la biologia molecolare in quanto nei cell blocks la concentrazione delle cellule sul vetrino, l'architettura degli aggregati cellulari, così come i dettagli nucleari e citoplasmatici sono risultati maggiormente evidenziabili rispetto ai preparati citologici normali, perciò tale tecnica è di rilevante ausilio diagnostico, poiché risulta utile per l'applicazione dell'immunohistochimica alla diagnostica citologica dei tumori. Oggi, pertanto, la tecnica del cell block, associata ad indagini immunohistochimiche, può essere considerata un valido strumento diagnostico nella citologia oncologica di routine.

### 2.3 Tissue coagulum clot cell block

Per migliorare la resa diagnostica istologica, immunohistochimica 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'agoaspirazione 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, e si esegue un movimento circolare con la punta dell'ago per dare una forma di cono alla miscela di tessuto e materiale ematico prelevato. Il coagulo viene poi fatto essiccare all'aria sulla carta da filtro, diventando così rappreso, soprattutto 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 nel laboratorio di istologia. Dopo l'elaborazione istologica, sezioni di 4-5 micron vengono montate su vetrini non carichi e colorate con Ematossilina e Eosina. Alcuni studi hanno dimostrato che l'applicazione di routine della metodica TCC-CB durante la TBNA, aumenta significativamente l'efficienza e l'adeguatezza della raccolta del tessuto. La tecnica è senza dubbio sicura e anche conveniente, senza aggiungere rischi per il paziente. Cosa più importante, è stato visto che è in grado di fornire materiale sufficiente per una varietà di studi ausiliari, incluse immunohistochimica e analisi molecolare (Fig. 1)<sup>13</sup>.

Figura 1 – Preparazione del cell block utilizzando la metodica del TCC-CB. (A) Immagine ecografica della stazione linfonodale 7. (B) È mostrato il TCC-CB su carta da filtro. (C) È mostrata la dimensione del coagulo ottenuto. (D) Colorazione con ematossilina ed eosina della sezione di tessuto in esame (adenocarcinoma). [Fonte: Yung, Otell, Illei et al. 2012]



## 2.4 Clot core

Il materiale prelevato durante 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 smusato. Questo 'blocchetto' di tessuto viene quindi in parte processato e colorato con ematossilina ed eosina, e in parte utilizzato per l'analisi immunohistochimica e molecolare.

Dato che la 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 la TBNA, si può aumentare il rendimento diagnostico della procedura (Fig. 2)<sup>14</sup>.

Figura 2 – Preparazione del clot core. [Fonte: dott. R Trisolini, Bologna]



## 2.5 Studi comparativi

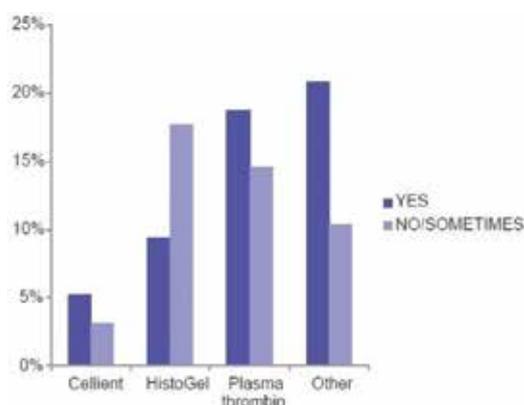
In letteratura sono presenti alcuni studi che confrontano la resa diagnostica delle diverse tecniche di allestimento dei prelievi trans bronchiali. Nello studio di Alici e collaboratori del 2013, il cell block veniva confrontato con il vetrino citologico tradizionale e la performance diagnostica del CB era superiore di quella del vetrino citologico (68,8 vs 84,1% per i tumori). Con la combinazione delle due tecniche, i valori di sensibilità e specificità per diagnosi di malignità raggiungevano il 92,5% e 100% rispettivamente, mentre per la diagnosi di malignità erano del 99,4% e 95% rispettivamente. In uno studio spagnolo, Sanz-Santos e collaboratori, riportano che i cell blocks migliorano la diagnosi ottenuta mediante studio del vetrino citologico, e consente inoltre di effettuare una analisi sull'EGFR. Loukeris e collaboratori hanno dichiarato che i cell blocks forniscono materiale aggiuntivo e soprattutto di qualità superiore per l'analisi morfologica, immunohistochimica e molecolare. Inoltre. È stato più volte confermato che con tale metodica è possibile effettuare una sub classificazione del NSCLC più precisa<sup>12</sup>. 61 Altri studi, invece, hanno confrontato le tecniche di allestimento del cell block più comuni, che comprendono la trombina, HistoGel e Cellient automated cell block system (CACBS). Questi dimostrano che la tecnica che prevede l'utilizzo di HistoGel ha il tasso più basso di soddisfazione, mentre con il metodo con la trombina si possono ottenere campioni con maggior materiale caratterizzato da una migliore morfologia cellulare. Al contrario, la tecnica con HistoGel permette di ottenere campioni in cui sono meglio identificabili le caratteristiche architettoniche del tessuto. Tuttavia lo studio dimostra che non ci sono dati statisticamente significativi che dimostrino una importante differenza nella resa diagnostica qualitativa e quantitativa delle tre diverse metodiche di allestimento del cell block, anche se ognuna di esse mette in evidenza delle caratteristiche diverse del materiale esaminato (Tab. 1 e Fig. 3)<sup>15</sup>.

Tabella 1 – Metodi più comuni di preparazione di cell block.

<b>Plasma-thrombin: 33%*</b>	<b>Histogel: 27%*</b>	<b>Cellient: 8%*</b>
CytoRich red pellets	Sedimentation	Penfix/formalin
Formalin/alcohol mix or agar	EtOH/concentration/filter	5% alcoholic formalin
Zinc formalin or agar	Formalin	Naturally forming clots
Pick out large fragments	Manual centrifuge and fix	Colloidin bag
2% agar	Centrifuge and place in 10% formalin	Albumin

\* Numbers and percentages for the 3 most common methods. The remaining methods in this table equal 28 (33%). One participant's laboratory does not make cell blocks (1%).

Figura 3 – Grafico che illustra la soddisfazione correlata alla qualità delle diverse metodiche di preparazione del cell block. [Fonte: Crapanzano, Heymann et al. 2014]



### 3. 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 tipizzazione e stadiazione mini-invasive, come la TBNA. Con questa tecnica, si possono ottenere vetrini citologici tradizionali, i quali presentano una buona correlazione con la diagnosi istologica. Anche i cell blocks possono essere ottenuti mediante TBNA e, rispetto al vetrino tradizionale, questi presentano il vantaggio di consentire l'allestimento di sezioni cellulari più appropriate per effettuare le diverse colorazioni immunohistochimiche e l'analisi molecolare.

Attraverso questo lavoro si è voluta dimostrare l'importanza dell'utilizzo complementare delle varie tecniche per fornire un maggior numero di informazioni utili ad incrementare l'adeguatezza dei prelievi e per migliorare la qualità del materiale analizzabile: ciò risulta di fondamentale importanza vista la necessità sempre maggiore di una specifica tipizzazione delle neoplasie polmonari oltre che di analisi molecolari mirate.

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; molto spesso, però, questa distinzione è resa difficile soprattutto quando il preparato è un carcinoma poco differenziato. Al contrario, la presenza di ponti intercellulari, visibili nel cell block e non apprezzabili nel vetrino o nello strato sottile, rappresenta uno dei maggiori criteri per la diagnosi differenziale del carcinoma squamocellulare. E quando queste caratteristiche architettoniche sono visibili, possono rendere non necessaria l'analisi immunohistochimica.

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.

In sintesi, la preparazione del cell block e del clot core è un metodo semplice che può fornire importanti informazioni aggiuntive quando si effettuano prelievi trans bronchiali.

#### 4. Prospettive per il futuro

Una delle prospettive per il futuro è quella di migliorare le tecniche di prelievo del materiale, e soprattutto le procedure di allestimento e processazione, per poter ottenere un numero più significativo di cell blocks e clot core, e soprattutto per poter ottenere materiale sempre più adeguato.

Un altro obiettivo per il futuro potrebbe essere 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.

Infine, si dovrebbe aumentare la percentuale dei campioni in cui sia possibile effettuare l'analisi molecolare, non solo attraverso una casistica più numerosa, ma anche affinando le metodiche di allestimento dei prelievi.

#### Bibliografia

- 1 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 (5 Suppl.), May, e1S-29S. doi: 10.1378/chest.12-2345. Review
- 2 Collins L.G., Haines C., Perkel R., Enck R.E. (2007) Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania. Lung Cancer: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician* LXXV (1), 56-63.
- 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* CXLIII (5 Suppl.), May, e211S-e250S.
- 4 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* CLXXXV (6), 606-611.
- 5 Louw M., Brundyn K., Schubert P.T., Wright C.A., Bolliger C.T., Diacon A.H. (2012) Comparison of the Quality of Smears in Transbronchial Fine Needle Aspirates Using Two Staining Methods for Rapid On-Site Evaluation. *Diagn-Cytopathol* XL (9), 777-781. doi: 10.1002/dc.21628. Epub 2011 Feb 14.
- 6 Cameron S.H.E., Andrade R.S. (2010) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology: a state of the art review. *Cytopathology* XXI (1), 6-26.
- 7 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* XCV (5), 1695-1699.
- 8 Shan-Rong Shi, Clive R. Taylor (2010) *Antigen Retrieval Immunohistochemistry Based Research and Diagnostics*. USA: Wiley, 222-223.
  - 9 Leonardo E. (2012) *Morfologia Molecolare. Principi generali e diagnostica sistematica*. Biblioteca contemporanea. Milano: Libreria Universitaria.
  - 10 Gauchotte G., Vignaud J.M., Menard O., Wissler M.P. *et al.* (2012) A combinations of smears and cell block preparations provides high diagnostic accuracy for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Virchow Arch* CDLXI, 505-512.
  - 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* XL (5), 380-387.
  - 13 Yung R.C.W., Otell 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 Cytopathology* CXX (3), 185-195.
  - 14 Amin E.N. *et al.* (2013) Diagnostic Value of Blood clot core during Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspirate. *Lung* CXCI (3), 380-389.
  - 15 Crapanzano J.P., Heymann J.J. *et al.* (2014) The state of cell block variation and satisfaction in the era of molecular diagnostics and personalized medicine. *Cytojournal* XI.

# Boot Camp in Pneumologia Interventistica

Francesca Mele, Luigi Benedetto Arru, Lorenzo Corbetta\*

## 1. Introduzione

Le progressive evoluzioni nel campo della Pneumologia Interventistica hanno portato indubbiamente a nuove richieste anche sul training dello pneumologo. La formazione dello specialista dovrebbe soddisfare determinati standard, mantenendo la sicurezza sul paziente e l'efficacia dell'insegnamento, con programmi uniformi.

I programmi di formazione sono ora mirati a una centralità del paziente e dello 'studente' stesso, sia con una valutazione soggettiva (e delle competenze e abilità) che sui volumi procedurali<sup>1</sup>.

Queste le metodiche di insegnamento attualmente utilizzate in pneumologia interventistica: manuali e atlanti di anatomia, lezioni teoriche in aula con i modelli *flipped class room* e *problem based learning* (PBL), live session, e-learning, e-mobile learning, raccolte multimediali, corsi teorici-pratici con simulazione, simulazione con realtà virtuale, manichini e modelli plastici, addestramento su paziente con supervisione, frequenza in sala endoscopica, pubblicazioni, addestramento online, partecipazione ad audit di rischio clinico.

## 2. Boot Camp: skills

I Boot Camp sono dei «corsi intensivi organizzati per disporre il discente ad un insieme di abilità cognitive tecniche e comportamentali richieste per guidare e gestire sia situazioni comuni che meno frequenti, sia situazioni di crisi. I boot camp mettono al centro il discente in un programma intenso e ci si concentra sui suoi bisogni formativi per prepararlo alla presa in carico del paziente, assieme ai principi del Crisis Resource Management» (CRM).

I principi del CRM si riferiscono alle competenze non tecniche (*non technical skills*) cruciali per mantenere la sicurezza e necessarie per il lavoro di squadra efficace in una situa-

\* Francesca Mele, ASSL di Carbonia (CI). Luigi Benedetto Arru, Assessore dell'Igiene e Sanità e dell'Assistenza Sociale della Regione Sardegna. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

zione di crisi, comprendendo le competenze interpersonali come la comunicazione e la leadership. Oltre alla natura del compito stesso, numerosi sono i fattori che influiscono sulle prestazioni di compiti complessi, sia a livello del singolo, della squadra e dell'ambiente.

Il CRM nasce nel campo del trasporto aereo già dai primi anni '80, quando si è realizzato che il 70% degli incidenti aerei erano causati dall'errore umano, derivanti dalla mancanza di lavoro di squadra; nel training dei piloti da allora vengono comprese anche le competenze non tecniche per aumentare la sicurezza.

La formazione CRM migliora le prestazioni e riduce gli errori.

Tra i fattori che influenzano l'esecuzione dei compiti complessi vi sono:

- complessità stessa del caso;
- alta posta in gioco (ad esempio malattia pericolosa per la vita; implicazioni medico-legali);
- momento critico;
- informazioni incomplete.

Fattori individuali:

- fatica;
- privazione del sonno;
- disturbi emotivi;
- cattiva salute e disagio fisico;
- inesperienza;
- mancanza di conoscenza.

Il team:

- confusione dei ruoli;
- gradiente di autorità;
- tecniche di comunicazione inefficaci.

L'ambiente:

- interruzioni;
- rumore;
- passaggio di consegne;
- pressioni;
- luogo e attrezzature non familiari.

A proposito di questo e sempre in campo aeronautico non si può non citare l'esempio del pilota aereo Chesley Sullenberg che nel 2009 è stato protagonista dell'ammarraggio sul fiume Hudson a New York. L'aereo era decollato da appena due minuti e a causa di uno stormo di oche (evento rarissimo, ma 'tutto sembra impossibile finché non accade', 'tutto è senza precedenti finché non capita la prima volta') si bloccano entrambi motori. Il pilota, con 42 anni di esperienza professionale, ha avuto 208 secondi di tempo per prendere quella che per lui era 'la scelta migliore in quel momento di crisi'. Quella situazione di crisi infatti non era mai capitata prima, l'unico training era stato in classe.

Far bene il proprio lavoro significa anche questo.

Il concetto di *non technical skills* è stato applicato anche in campo medico, in primis in rianimazione e chirurgia.

Anche per quanto detto sopra, si ribadisce l'esigenza e la necessità che il professionista continui la sua formazione anche dopo gli studi, con un programma strutturato e mirato alla gestione complessa del Paziente anche nelle situazioni di crisi.

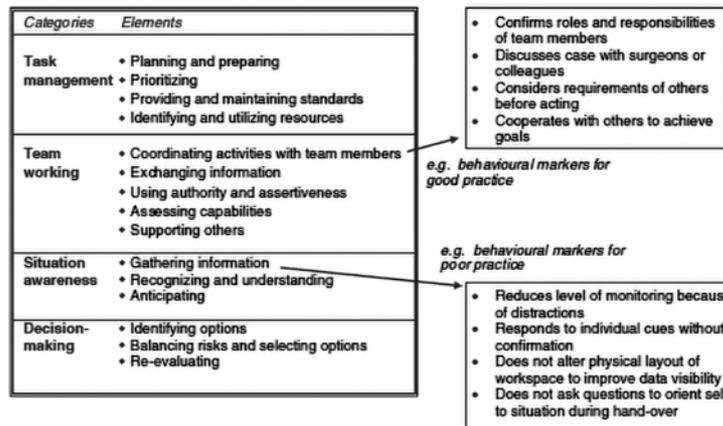
Si accennava prima ai principi del Crisis Resource Management in campo aeronautico, portato poi in campo medico e per ovvie ragioni devono essere comprese fra gli obiettivi di un corso di formazione anche in pneumologia interventistica.

Le abilità, denominate nel contesto scozzese *non technical skill*, sono quelle che vanno oltre l'atto medico, ma che sono necessarie per una sua corretta esecuzione a livello di singolo operatore e di équipe e comprendono abilità cognitive e relazionali. Tali abilità possono essere identificate attraverso marcatori comportamentali, ossia comportamenti considerati indicatore (segnalatore) di una abilità (o insieme di abilità). Essi sono osservabili e quindi rilevabili e servono per delineare la competenza espressa dal professionista ed identificare i bisogni di formazione e costruire i relativi programmi di addestramento. I comportamenti considerati indicatori (segnalatori) di abilità vengono organizzati in sistemi gerarchici, ossia tassonomie. Per identificare i marcatori e le tassonomie possono essere utilizzati diversi metodi, quali: revisione della letteratura, analisi di incidenti ed eventi avversi, indagine di opinione ed interviste a testimoni privilegiati, osservazione diretta o in simulazione. Successivamente, a testimoni privilegiati (professionisti esperti) viene chiesto di attribuire valore alla categoria, rilevare come viene espletata l'attività e formulare un giudizio (espresso attribuendo un valore numerico su scala predefinita) sulla presenza ed esecuzione del marcatore comportamentale.

Nel 2003 Fletcher e collaboratori<sup>2</sup> hanno identificato un prototipo di sistema per le competenze non tecniche appunto, che riguarda l'anestesista, denominata ANTS (Fig. 1):

- 1) gestione delle risorse e l'organizzazione delle attività;
- 2) lavoro di squadra;
- 3) consapevolezza della situazione;
- 4) capacità di prendere una decisione.

Figura 1 – Grafico che rappresenta il prototipo di sistema per le competenze non tecniche identificato nel 2003 da Fletcher e collaboratori.



Sono stati analizzati diversi articoli per correlare le competenze non tecniche degli anestesisti agli errori. Circa il 50% degli errori erano dovuti alla mancanza di competenze non tecniche; tra questi l'errore di comunicazione tra medici e infermieri<sup>3</sup>.

La mancanza di NTS può aumentare la probabilità di errore, che a sua volta aumenta la probabilità di evento avverso e al contrario una buona competenza non tecnica riduce la probabilità di errori e delle conseguenze agli errori. Per identificare le competenze non

tecniche per un determinato lavoro o attività, possono essere utilizzate varie forme di analisi sugli incidenti, sul comportamento durante le attività di routine o di emergenza, che si possono rivelare associati a esiti avversi e quindi da evitare<sup>4</sup>.

Gaba e i suoi collaboratori hanno per esempio creato un programma di insegnamento sulla gestione della crisi nel loro centro di simulazione<sup>5</sup>.

Nei Centri di simulazione in Scozia per esempio, dove si svolgono corsi di formazione per anestesisti, dopo la presentazione della parte teorica, i partecipanti dividendosi in piccoli gruppi, lavorano su scenari simulati sulla gestione del paziente dentro e fuori la sala operatoria, mettendo in pratica le loro competenze non tecniche, alternando scenari diversi. La parte più apprezzata del corso è quello delle riflessioni/commenti personali nella fase del video-debriefing.

Altro strumento di formazione degli anestesisti è quello conosciuto come *tactical decision games* (TDGS) sviluppato inizialmente dai Marines degli Stati Uniti (utilizzato successivamente in altri settori), per lo sviluppo di capacità di processo decisionale durante emergenze o situazioni di stress (sviluppato in simulazione bassa fedeltà)<sup>6</sup>.

Il sistema NOTTS (Non-Technical Skills for Surgeons) invece si riferisce alle *non technical skills* in chirurgia: Situation Awareness, Decision Making, Comunicazione & Teamwork, e Leadership.

Nei Boot Camp la formazione avviene attraverso un procedimento graduale dalla teoria alla pratica garantendo una formazione continua e in linea con le necessità di formazione e aggiornamento, con il miglioramento delle *competence* del professionista.

Secondo l'articolo 19 del Codice di Deontologia Medica de *Il Manuale di formazione per il governo clinico* del Ministero della Salute, «il medico ha l'obbligo di mantenersi aggiornato in materia tecnico-scientifica, etico-deontologica e gestionale-organizzativa, onde garantire lo sviluppo continuo delle sue conoscenze e competenze in ragione dell'evoluzione dei progressi della scienza, e di confrontare la sua pratica professionale con i mutamenti dell'organizzazione sanitaria e della domanda di salute dei cittadini. Il medico deve altresì essere disponibile a trasmettere agli studenti e ai colleghi le proprie conoscenze e il patrimonio culturale ed etico della professione e dell'arte medica. Il medico al tal fine deve utilizzare tutti gli strumenti disponibili per comprendere le cause di un evento avverso e mettere in atto i comportamenti necessari per evitarne la ripetizione; tali strumenti costituiscono esclusiva riflessione tecnico-professionale, riservata, volta alla identificazione dei rischi, alla correzione delle procedure e alla modifica dei comportamenti».

Il professionista non deve solo sapere, ma saper essere e saper fare, secondo lo schema proposto da Miller (*Miller'S pyramid of Competence*)<sup>7</sup> (Figg. 2-3).

Figura 2 – Schema sulle competenze proposto da Miller (*Miller'S pyramid of Competence*).

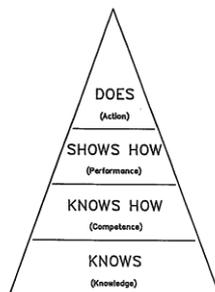


Figura 3 – Schema basato sul lavoro di Miller *The assesment of Clinical Skills/Competence/Performance*.



Anche l'aggiornamento continuo, così come la costante autovalutazione fa parte del training, per garantire un processo continuo e graduale di maturazione del professionista.

L'aggiornamento del professionista deve essere continuo (long life learning)

Il CPD, nuovo paradigma di sviluppo professionale continuo sostituisce il modello precedente: concentra la formazione permanente basandosi sulle esigenze del singolo, non sui grandi gruppi, prevedendo il principio di *learner-driven* e *learner-centred*.

Il CPD va oltre le aule tradizionali e le sale conferenze, utilizzando una varietà di forme di apprendimento e di metodi che consentono di ottenere ottimi risultati.

Gli strumenti formativi cambiano rispetto alla fase iniziale di training e si basano anche sull'esperienza individuale.

Il discente deve dimostrare le abilità interpersonali e di comunicazione che si traducono con il corretto scambio di informazioni e la collaborazione con i pazienti, le loro famiglie, i colleghi e gli altri operatori sanitari (*communication skills*).

I metodi classici di insegnamento, quali le lezioni frontali che vedono il docente da una parte e il discente dall'altra, e l'apprendimento *see one, do one, teach one* non risultano tuttavia efficaci perché con scarse basi teoriche e scarsa esperienza pratica mettendo inoltre a rischio di complicanze. Il modello attuale di training è più complesso e articolato (ma più efficace): centrato su: *see one, simulate many, do one competently*.

Si propone, anzi si contrappone pertanto il modello 'capovolto', con il discente al centro, ribadendone l'utilità per l'apprendimento.

### 3. Competence

Il concetto di competenza è di difficile definizione; il dizionario definisce 'competente' come aggettivo: «avere la necessaria capacità, conoscenza, o la capacità di fare qualcosa».

Tuttavia, la competenza è di solito facilmente riconosciuta quando si osserva e ancor più facilmente riconoscibile in sua assenza. È indispensabile ricordare che la competenza non è una condizione stabile, e che è una caratteristica individuale<sup>8</sup>.

La formazione in broncoscopia prevede oltre alle procedure endoscopiche (non è raro che lo pneumologo al termine del corso di studi abbia poca esperienza 'pratica'), la conoscenza dell'anatomia toracica, conoscenza sulla diagnosi e trattamento delle patologie respiratorie, la conoscenza delle complicanze legate alle procedure stesse.

I criteri impiegati nella valutazione delle *skills* procedurali, sono sia di tipo quantitativo (numero minimo di volume di procedure eseguite) che qualitativo (test di autovalutazione e di valutazione da parte di un supervisor); il numero delle procedure eseguite è un indicatore indiretto, in quanto ciascun operatore può avere una curva di apprendimento diversa.

La seguente tabella mostra i volumi minimi proposti dalle varie società scientifiche.

Tabella 1 – Volumi minimi proposti dalle società scientifiche.

Type of procedure	BTS	TSANZ	ERS/ATS	ACCP	AIPO
Flexible bronchoscopy	50	200/12-20	NR	100/25	100/100
Rigid bronchoscopy	–	–	20/10-15	20/10	NR
TBNA	–	20	25/NR	25/10	NR
AFB	–	–	long learning curve	20/10	NR
EBUS	–	–	40/25	50/20	NR
TTNA/B	–	–	10/5-10	10 aspirates, 10 cores/10	NR
LB	–	–	> 20/10-15	15/10	NR/30
EES/APC	–	–	10/5-10	15/10	NR
EBCT	–	–	10/5-10	10/5	NR
Airway stents	–	–	10/5-10	20/10	NR
EBBT	–	–	5/5-10	5/5	NR
PDT	–	–	10/5-10	10/5	NR
PT	–	–	5-10/10	20/10	NR
TTOT	–	–	5/5	10/5	NR

Sulla procedura EBUS-TBNA, la curva di apprendimento migliora anche dopo 200 casi clinici<sup>9</sup>.

Su questo il Boot Camp dovrebbe permettere il mantenimento e l'aggiornamento.

La valutazione delle competenze, delle *skills* procedurali, è diventata fulcro di tutti i programmi di formazione anche in Pneumologia Interventistica; come richiesto dalle agenzie di accreditamento, ma anche dalle strutture ospitanti che pretendono professionisti addestrati.

Questa valutazione viene fatta attraverso i cosiddetti DOPS (Direct Observation of Procedural Skills); a seguire i principali in Pneumologia Interventistica.

Nel 2008 sono stati studiati e validati due strumenti per la valutazione delle competenze in broncoscopia:

- BSTAT (Bronchoscopy Skills and Tasks Assessment Tool);
- BSET (Bronchoscopy Stepwise Evaluation Tool).

Il BSTAT valuta la broncoscopia di base, con la conoscenza dell'anatomia, la facilità di manovra del broncoscopio, l'esecuzione di biopsie, BAL, TBNA, la conoscenza delle più comuni patologie delle vie aeree.

Il BSET valuta la performance dell'operatore con una serie di esercizi e manovre con grado di difficoltà sempre maggiore (*step by step*).

L'EBUS-STAT (EBUS skill assessment tool), validato invece nel 2012, valuta l'apprendimento e le capacità manuali nell'esecuzione di TBNA sotto guida ecografica.

Strumenti di valutazione durante un corso di formazione sono utili anche per valutare l'efficacia del corso stesso, sia per gli insegnanti che per i discenti.

Altri strumenti di valutazione studiati successivamente:

- EUTAT (Endoscopic Ultrasonography Assessment Tool);
- UGSTAT (Ultrasound-Guided Thoracentesis Skills and Tasks Assessment Test): validato nel 2013. Valutazione dell'adeguatezza dell'insegnamento dell'ecografia toracica prima della pratica clinica;

- EBUSAT (EBUS Assessment Tool), per valutare non solo la competenza tecnica nell'esecuzione di una TBNA, ma anche la conoscenza dell'anatomia mediastinica con i relativi punti di repere per le stazioni linfonodali.

Konge<sup>10</sup> invece ha proposto come strumento di valutazione delle *skills* tecniche del broncoscopista un simulatore di realtà virtuale: i partecipanti (studenti di medicina, tirocinanti ed esperti) dovevano eseguire una broncoscopia con più metodiche (dall'ispezione al BAL, biopsie a ago aspirato), con un punteggio finale che assolutamente rispecchiava il grado di expertise di ciascun gruppo.

Per la valutazione delle *skills* attitudinali vengono utilizzati invece:

- Multi-Source Feedback (MSF): il professionista viene valutato dai colleghi o altro personale sanitario e non, sulle sue attitudini di comunicazione, capacità di lavorare in gruppo ecc.;
- Case-Based Discussions (CbD): viene valutata la competenza in termini di gestione del paziente, del suo ragionamento clinico, ma anche la capacità di presentare i casi clinici e discuterli con i colleghi, in base al grado di competenza sulla gestione del paziente, in base al suo ragionamento clinico;
- Patient Satisfaction Questionnaire (PSQ): in questo caso il professionista viene valutato dal paziente, quindi misura le *communication skills*, il modo di rapportarsi e approcciarsi al malato e la sua professionalità misurata dal paziente stesso.

#### 4. Training e simulazione

La valutazione delle competenze in broncoscopia è molto variabile, come sono variabili i programmi di formazione (per esempio lezioni didattiche con supervisione, centri di simulazione avanzata ecc.). Nessun singolo metodo si è dimostrato migliore, tuttavia esiste poca letteratura in merito.

In questo contributo si suggerisce che le società professionali e le agenzie di certificazione utilizzino un sistema di valutazione che passa dai volumi all'acquisizione di abilità standardizzata basata invece sulla conoscenza.

Questi i suggerimenti di questo documento:

- le società professionali e le agenzie di certificazione devono valutare la competenza non sui volumi ma sull'acquisizione delle abilità basata sulla conoscenza;
- il mantenimento delle abilità deve essere valutato regolarmente;
- migliorare progressivamente dopo l'acquisizione delle abilità iniziali;
- i programmi di formazione di broncoscopia devono comprendere più strumenti (e-learning, conferenze, libri, case-based reviews, formazione pratica);
- i programmi di formazione in broncoscopia devono essere standardizzati nei vari paesi;
- la simulazione deve integrare un programma di formazione; la simulazione high fidelity (a causa del suo costo elevato) dovrebbe essere a disposizione nei Centri di Riferimento.

Negli ultimi dieci anni la tecnologia in Pneumologia Interventistica è andata avanti (tecniche endobronchiali, pleuroscopia, trattamento endoscopico di asma ed enfisema), pertanto anche i programmi di formazione devono essere adeguati nello stesso senso<sup>11</sup>.

Il metodo tradizionale di insegnamento è stato posto in discussione da diversi Autori, contrapponendo invece metodologie con al centro lo studente; in particolare il modello *flipped classroom* e i PBL exercises.

Il modello innovativo di *flipped classroom* (letteralmente 'classe capovolta') esiste da decenni, ma è diventato popolare con l'aiuto della tecnologia *web-based*, introdotto per quegli studenti che non potevano seguire le lezioni in aula. Rappresenta attualmente un modello didattico anche in campo medico. Questa strategia risulta molto apprezzata dagli studenti, migliorando addirittura la partecipazione complessiva (punteggi finali migliori rispetto alle lezioni tradizionali); metodo utilizzato anche per corsi internazionali di broncoscopia organizzati dall'ACCP.

L'approccio didattico risulta capovolto: lo studente a casa, accede al materiale didattico suggerito dal docente (PowerPoint, video, altro materiale su web); l'argomento viene successivamente proposto in aula discutendo (anche ponendo domande) col docente e gli altri discenti con i PBL exercises.

Il PBL è nato già dagli anni '70 in campo medico, sviluppatosi poi anche in altri ambiti. In medicina gli studenti ottengono conoscenze, capacità tecniche, mantenendo la centralità.

Il docente presenta un problema (un caso clinico per esempio), i discenti da soli o organizzati in piccoli gruppi cercano le soluzioni possibili in base alle proprie conoscenze, con o senza la guida di un tutor.

Questa metodologia fa parte delle raccomandazioni de American College of Graduate Medical Education (ACGME) per i programmi di formazione.

I tre elementi principali di questa procedura sono:

- a. strategia e pianificazione;
- b. esecuzione e risposta alla procedura;
- c. eventi avversi o complicazioni.

Tra gli obiettivi di questa metodica incoraggiare il lavoro di squadra nella diagnosi e nella gestione di un problema (caso); il ruolo dell'insegnante è quello di coinvolgere i discenti e di fungere da facilitatore per la risoluzione dei problemi, 'sfidano i pensieri dello studente', sono disponibili per dare loro aiuto (Tab. 2).

Tabella 2 – *The four-box approach for problem-based learning.*

---

#### The four-box approach for problem-based learning

---

1. Initial evaluation	1. Procedural strategies
2. Physical examination, complementary tests and functional status assessment	2. Indications, contraindications and expected results
3. Patient's significant comorbidities	3. Operator and team experience and expertise
4. Patient's support system (also includes family)	4. Risk-benefits analysis and therapeutic alternatives
5. Patient preferences and expectations (also includes family)	5. Respect for persons (informed consent)
1. Procedural techniques and results	1. Long term management plan
2. Anaesthesia and other perioperative care	2. Outcome assessment
3. Techniques and instrumentation	3. Follow-up tests, visits and procedures
4. Anatomic dangers and other risks	4. Referrals to medical, surgical or palliative/end of life subspecialty care
5. Results and procedure-related complications	5. Quality improvement and team evaluation of clinical encounter

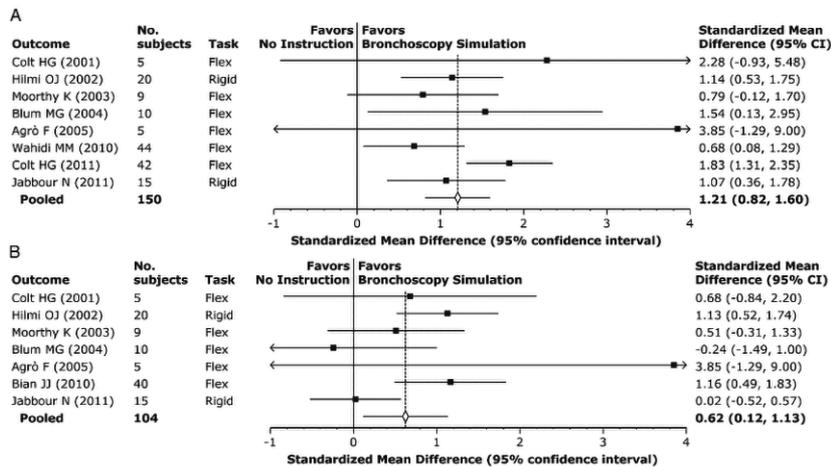
---

### 5. Simulazione

Lo sviluppo e la ricerca in *simulation-based medical education (SBME)* è cresciuta e maturata negli ultimi quarant'anni. L'impatto educativo e l'utilità della simulazione è destinata ad aumentare ancora, tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche; l'educazione alla simulazione medica è un intervento complesso da pianificare in determinati contesti organizzativi<sup>12</sup>.

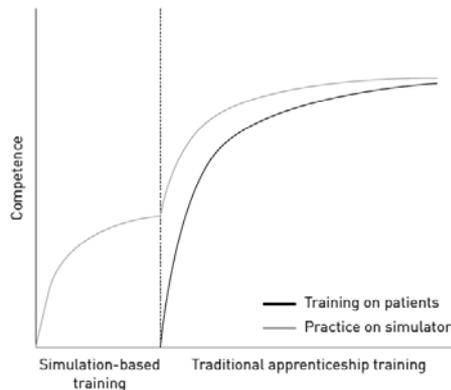
Sono stati analizzati tutti gli studi sulla formazione in broncoscopia flessibile e rigida: il risultato è stato che il training eseguito con simulazione è migliore in termini di beneficio e comportamenti rispetto a quello con nessun intervento<sup>13</sup> (Fig. 4).

Figura 4 – Tabella che mostra i volumi minimi delle procedure eseguite, proposti dalle varie società scientifiche per la valutazione delle skills procedurali.



Anche l'apprendimento in EBUS-TBNA su simulatore virtuale è stato migliore rispetto a quello eseguito sul paziente con supervisore. Questa metodica potrebbe aiutare anche per la certificazione<sup>14</sup> (Fig. 5).

Figura 5 – Esempio di approccio al Problem Based Learning.



Attualmente la simulazione sta diventando un pilastro fondamentale della formazione anche in broncoscopia, seppure i dati pubblicati a ora, sono relativamente modesti e comunque inferiori ad altre discipline. Abbiamo assistito negli ultimi anni a uno sviluppo notevole dei simulatori, passando da quelli a bassa fedeltà a quelli ad alta fedeltà.

Gli high fidelity sono collegati a un computer in grado di riconoscere i movimenti del broncoscopio introdotto nel sistema (per esempio la collisione con la parete), simulando una situazione di realtà virtuale ove il Paziente tossisce, dessatura, si possono somministrare farmaci, complicanze ecc.

Fra i simulatori high fidelity in Pneumologia Interventistica: il *Simbionix BRONCH mentor* è costituito da un broncoscopio ed ecoendoscopio che naviga in una realtà virtuale attraverso l'albero bronchiale, procedendo oltre all'ispezione anche a prelievi e biopsie transbronchiali, TBNA, su casi simulati e precedentemente impostati dal tirocinante; il *EndoVR™ Interventional Simulator*, sia per broncoscopia tradizionale che EBUS.

Come sarà facile intuire, il costo di questi apparecchi è molto alto (sono in fase di sviluppo altri simulatori high fidelity a costi più contenuti).

I modelli di simulazione low fidelity invece sono più facilmente reperibili e con costi molto più contenuti. Tra questi i modelli plastici, ma anche modelli animali (maiale). Gli endoscopi standard sono prodotti dalle principali ditte che si adattano a tutti i modelli; ovviamente per il training è indicato il videoendoscopio per poter permettere la visione a tutti i tirocinanti.

Abbiamo pochi studi che confrontano l'impatto dei simulatori ad alta e bassa fedeltà sulla formazione; una recente metanalisi tuttavia suggerisce che i modelli low fidelity siano preferiti in certe situazioni e talvolta risultino superiori a quelli più costosi<sup>15</sup>.

I modelli a bassa fedeltà potrebbero essere utilizzati per la broncoscopia di base, mentre i simulatori virtuali per le procedure più avanzate come l'EBUS o il navigatore (Tab. 3).

Tabella 3

	<b>Physical models</b>	<b>Virtual-reality simulators</b>
<b>Training efficacy</b>	High trainee satisfaction, but no randomized trials	Randomized trials showing higher efficacy than apprenticeship training in the beginning of the learning curve.
<b>Price</b>	Relatively cheap, but need a real scope with potential repair costs	Expensive, return of investment is improved if placed in centralised simulation centres shared by several departments/hospitals.
<b>Portability</b>	Easy to move, weight ranges from 3.5- to 14 kg	Heavy and fragile to move.
<b>Different cases/ difficulty</b>	No, fixed setup	Yes, several simulated patients.
<b>Simulates pathologies</b>	Only enlarged lymph nodes for EBUS-TBNA	Cases with bleeding, visible tumors, or enlarged lymph nodes.
<b>Simulates use of tools</b>	Real tools can be used with caution to avoid damaging the model	Many different simulated tools can be used to install lignocaine, remove foreign bodies, perform biopsies etc.
<b>Provides feedback</b>	No, an instructor is needed for feedback	Automatically deliver a multitude of performance metrics. Several of these must be used with caution due to lack of evidence based validity.

Tutti gli studi, confermano la validità della simulazione nel training in broncoscopia: l'apprendimento è maggiore nei gruppi che l'hanno fatta. Anche i discenti sono più attratti dai corsi con simulazione e con programmi altamente strutturati.

Questi studi sono prevalentemente rivolti alla broncoscopia flessibile di base, mentre si hanno meno dati sulla broncoscopia operativa e rigida. Altro neo di questi studi è il non aver valutato la *competence* precedente al passo successivo (procedura *step by step*).

Le società scientifiche e di broncoscopia hanno sviluppato numerosi progetti di formazione per i broncoscopisti, per aumentarne le competenze e l'uniformità dei curriculum.

La 'formazione dei formatori' ha l'obiettivo di garantire il minimo delle procedure.

Tali programmi sono già stati sviluppati in molti paesi, col metodo *flipped class room*, con manuali di broncoscopia (anche online), articoli selezionati, presentazioni Power Point, esercitazioni video ecc.

L'impatto educativo a lungo termine di questi programmi sarà argomento di ricerca e scoperta.

## 6. Boot Camp in Pneumologia Interventistica

Scopo del boot camp in Pneumologia Interventistica è quello di adottare sul campo le raccomandazioni condivise in un gruppo selezionato di pneumologi con diversi gradi di competenza e diversi obiettivi formativi.

Per questo vengono identificati dei percorsi base o avanzati in base alle competenze di partenza dello pneumologo e quindi dei suoi bisogni formativi, stabilendo degli obiettivi di formazione e di miglioramento.

I percorsi possono essere organizzati nel modo seguente.

### PERCORSO BASE

Broncoscopia diagnostica: aspetti generali (preparazione e valutazione del paziente, sedazione, consenso, ispezione). Tecniche di prelievo endoscopico: biopsie bronchiali e transbronchiali, TBNA, BAL, ROSE.

Prevenzione, controllo e gestione delle complicanze.

Gestione delle urgenze-emergenze.

Broncoscopia pediatrica.

Broncoscopia in anestesia e rianimazione e in TI: intubazione difficile, gestione delle cannule oro-tracheali e delle maschere laringee, disostruzione bronchiale nel paziente critico.

Procedure pleuriche di base ecografia toracica, posizionamento di drenaggi.

### PERCORSO AVANZATO

Endosonografia: EBUS, EUS, EUS-B, per la diagnosi e stadiazione del mediastino.

Broncoscopia operativa rigida: stent e laser.

Biopsie transbronchiali con guida EBUS.

Diagnostica del nodulo polmonare con navigatore elettromagnetico.

Criobiopsie nelle interstiziopatie.

Terapia endoscopica dell'asma e dell'enfisema.

Procedure pleuriche avanzate: toracosopia e talcaggio.

Anche nei corsi di formazione in pneumologia interventistica deve far parte del programma l'insegnamento delle abilità non tecniche (*non technical skills*).

A seguire un modello di Boot Camp proposto per esempio per il training dell'intubazione difficile con broncoscopio.

In questo scenario lo pneumologo dovrà confrontarsi e misurarsi con le sue conoscenze e competenze, abilità e *non technical skills*.

Fra le conoscenze (*knowledges*): oltre all'anatomia e della strumentazione in uso ovviamente, le cause predisponenti all'intubazione difficile, test di predizione all'intubazione difficile in elezione, gestione e prevenzione delle complicanze e del rischio clinico, gestione del paziente nella fase pre e post-procedurale.

Tra le abilità generali invece (*core basic skills*):

- preparazione e monitoraggio del paziente, sedazione (il paziente è sveglio, se collaborante solo una blanda sedazione, ma non va mai curarizzato);
- preparazione e scelta degli strumenti appropriati.

Abilità specifiche: tecnica di esecuzione dell'esame.

Simulazione su le *non technical skills*:

- *situation awareness*, ricerca e mantenimento della consapevolezza in sala operatoria dei suoi sviluppi attraverso la raccolta e la comprensione delle informazioni, cercando di stimare e anticipare gli eventi futuri; comprensione delle informazioni, ovvero aggiornare la scena che si ha dinnanzi; stimare e anticipare eventi futuri;
- *decision making*, capacità di valutare la situazione per scegliere le azioni appropriate, mantenere per esempio l'ossigenazione per tutta la durata dell'intervento, o durante quel tempo in cui ci si trova a prendere decisioni 'difficili' per evitare errori; comunicazione delle opzioni rendendo il team partecipe delle scelte fatte; cooperazione, giusta comunicazione e lavoro di squadra con infermieri e gli altri colleghi anestesisti; gestione corretta dei tempi di decisione prima che ci siano complicanze gravi o irreversibili (per esempio complicanze cerebrali);
- gestione del rischio clinico e capacità di gestire la situazione di 'crisi' e di stress dovuta complicanze, sanguinamento per esempio, o alla difficoltà dell'intubazione stessa: dopo i precedenti e ripetuti tentativi di intubazione dell'anestesista, la mucosa è edematosa e facilmente sanguinante in assenza di chiari punti di repere.

La simulazione può essere fatta su modelli plastici (simulatori low fidelity come AirSim Advance Combo bronchi), o con simulatore BRONCH mentor (high fidelity).

La valutazione poi può essere fatta con: questionari MCQ, questionario *case based* con corretta scelta decisionale, DOPS (B-STAT per la broncoscopia), debriefing.

In conclusione un Boot Camp permanente in PI dovrebbe fornire un training teorico-pratico che preveda:

- e-learning e webinar su hot topics e filmati sulle procedure in PI;
- lezioni interattive di aggiornamento;
- hands-on practice con possibilità di provare in laboratorio gli strumenti in uso in PI;
- possibilità di eseguire le procedure con simulatori task trainer:
  - BRONCH Mentor, per broncoscopia flessibile, per EB e TB, EBUS-TBNA
  - EndoVR™ Interventional Simulator;
  - EndoSim®;
  - SonoSim® per l'ecografia toracica;
- possibilità di eseguire scenari di emergenza con simulazioni di *non technical skills*;
- fornire un portfolio studenti per registrare le attività e le procedure eseguite in simulazione e nel paziente anche durante la carriera professionale;

- adottare strumenti di valutazione qualitativi delle conoscenze e delle competenze negli step intermedi e finali, da registrare nel portfolio.

### 7. Boot Camp: altre esperienze

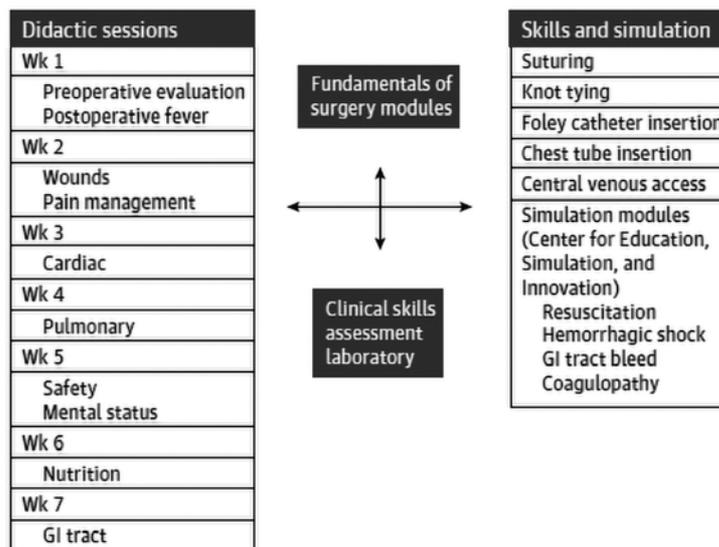
Boot camp organizzato per i borsisti della Pediatria al primo anno (della durata di tre giorni), in modo da fornire le conoscenze fondamentali e le competenze per poter affrontare i tre anni della scuola di formazione.

Il metodo utilizzato prevedeva la valutazione dei bisogni formativi dei partecipanti con la somministrazione di questionari; gli obiettivi di apprendimento sono stati perfezionati per ciascun argomento. I contenuti prioritari del programma sono stati le competenze procedurali (*procedural skills*) come la gestione delle vie aeree, gli accessi vascolari come il cateterismo venoso eco-guidato.

Il training riguardava anche il lavoro di squadra (*non technical skills*) per gestire al meglio le situazioni di crisi e la simulazione (*Simulation-based training – SBT*) è stata la strategia primaria di insegnamento<sup>16</sup>.

In chirurgia, invece<sup>17</sup>, il Boot Camp viene definito come formazione basata sulla simulazione e preparazione attuata per introdurre le competenze necessarie per la valutazione del paziente e la gestione delle problematiche della chirurgia di base. La formazione si è sviluppata in 8 aree di abilità procedurali (utilizzo degli strumenti, legatura del nodo, sutura, competenze in laparoscopia, gestione delle vie aeree, rianimazione cardio-polmonare, catetere venoso centrale e posizionamento di drenaggio toracico); la cura del paziente in simulazione: shock, emergenza chirurgica, respiratoria e cardiaca, gestione dei traumi. Le abilità finali e le competenze tecniche erano migliorate negli anni successivi rispetto al primo anno (Fig. 6).

Figura 6 – Analisi dei risultati ottenuti dagli studi sul training in broncoscopia flessibile e rigida, con e senza simulazione.



Spesso anche gli otorini sono chiamati in urgenza per la gestione delle vie aeree e per sanguinamento, o altri tipi di emergenza; tuttavia non tutti hanno esperienza precedente in merito.

In questo caso il boot camp è stato organizzato su sei tipi di competenza tecnica: ventilazione con maschera, intubazione, laringoscopia flessibile, microlaringoscopia/broncoscopia, controllo dell'epistassi e cricotiroidotomia. La formazione, basata sulla simulazione è diventata sempre più importante perché in grado di fornire gli strumenti per sviluppare le competenze psicomotorie e di giudizio, utilizzando esperienze realistiche, eliminando così il rischio per il paziente.

## Bibliografia

- 1 Fielding D., Maldonado F., Murgu S. (2014) Achieving competency in bronchoscopy: Challenges and opportunities. *Respirology* XIX, 472-482.
- 2 Fletcher G. *et al.* (2003). Anaesthetists' Non-Technical Skills (ANTS). Evaluation of a behavioural marker system. *Br J Anaesth* XC (5), 580-588.
- 3 Reader T. *et al.* (2006) Non-technical skills in the intensive care unit. *British Journal of Anaesthesia* XCVI (5), 551-559.
- 4 Flin R. *et al.* (2010) Anaesthetists' non-technical skills. *British Journal of Anaesthesia* CV (1), 38-44.
- 5 Gaba D., Fish K., Howard S. (1993) *Crisis Management in Anaesthesiology*. New York: Churchill Livingstone.
- 6 Crichton M., Flin R., Rattray W. (2000) J Contingencies Crisis Manage Training decision makers – tactical decision games. *Journal of Contingencies and Crisis Management* VIII (4), 208-217.
- 7 Miller G.E. (1990) The assessment of clinical skills/competence/performance. *Acad Med* LXV (Suppl.), S63-S67.
- 8 John R. Potts III (2016) Assessment of Competence. *Surg Clin N Am* IX, 15-24.
- 9 Stather D.R. (2015) Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology* XX (2), 333-339.
- 10 Konge L. (2011) Using Performance in Multiple Simulated Scenarios to Assess Bronchoscopy Skills. *Respiration* LXXXI, 483-490.
- 11 Armin E. *et al.* (2015) Adult bronchoscopy training. *Chest* CXLVIII (2), 321-332.
- 12 McGaghie W.C. *et al.* (2010) A critical review of simulation-based medical education research: 2003-2009. *Medical Education* XLIV, 50-63.
- 13 Cassie C. *et al.* (2013) Simulation-Based Bronchoscopy Training. *Chest* CXLIV.
- 14 Konge (2015) Simulator training for endobronchial ultrasound: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* XLVI (4), 1140-1149.
- 15 Kennedy C.C. *et al.* (2013) Simulation-based bronchoscopy training: systematic review and meta-analysis. *Chest* CXLIV, 183-192.
- 16 Castro D. *et al.* (2016) A Practical Application of Educational Theories in Developing a Boot Camp Program for Pediatric Critical Care Fellows. *Academic Pediatrics* XVI (7), 707-711.
- 17 Gladys L. (2012) Boot camp: educational outcomes after 4 successive years of preparatory simulation-based training at onset of internship. *Journal of Surgical Education* LXIX (2), 242-248.
- 18 Malekzadeh S. *et al.* (2011). ORL emergencies boot camp: using simulation to onboard residents. *Laryngoscope* CXXI (10), 2114-2121.

# Innovazione tecnologica in Broncologia rigida: proposta di un nuovo modello in formato 3D

*Giuseppe Petitto, Giovanni Schipani, Lorenzo Corbetta\**

## **I. Introduzione**

Il broncoscopio rigido pur avendo avuto una notevole diffusione negli anni Novanta con le scuole di Brescia e Marsiglia grazie all'uso del laser CO<sub>2</sub> è rimasto tecnologicamente identico fino ad oggi, e questa vetustà si è tradotta nel tempo in un minore utilizzo da parte dei colleghi pneumologi dei vari centri italiani poiché l'uso di questo strumentario viene considerato indaginoso e di non facile acquisizione. Le criticità riscontrate sono la necessità di usare più strumenti con la stessa mano, la necessità di cambiare il broncoscopio durante l'esame, utilizzo di sistemi di illuminazione e di acquisizione immagine non adeguati, la mancanza di una certa ergonomia che faciliti l'uso anche ad una mano femminile, la difficoltà operativa in assenza di sistemi di aspirazione e di canale operativo. Per tale motivo si procede alla progettazione di un nuovo modello in 3D che possa pertanto recuperare le potenzialità terapeutiche che il broncoscopio rigido ha in sé e ne faciliti la manualità dell'operatore durante l'esame.

## **2. Storia della Broncoscopia rigida**

Nell'era pre-endoscopica i primi tentativi di intubazione sono stati effettuati da Ippocrate nel (460-370 a.C.) in alcuni casi di soffocamento e da Avicenna di Bukhara intorno al 1000 d.C. con un tubo di argento. Desault nel (1744-1795) aveva consigliato l'intubazione naso-tracheale in caso di soffocamento o di corpi estranei. In seguito venivano costruiti strumenti artigianali nel tentativo di estrarre corpi estranei oppure i pazienti stessi asfittici venivano operati di tracheotomia (veniva chiamata broncotomia), ma la tecnica era gravata da alta mortalità (circa il 50%). Per tale motivo Horace Green<sup>41</sup> (1846) nel suo trattato descrisse una tecnica di intubazione alla cieca per la laringite difterica sottoglottica, ma fu rimosso dalla società in quanto la sua tecnica era considerata «una mostruosità, e anatomi-

\* Giuseppe Petitto, Ospedale Pugliese Ciaccio di Catanzaro. Giovanni Schipani, Dipartimento d'Ingegneria Meccanica, Energetica e Gestionale presso l'Università della Calabria. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

camente impossibile». Joseph O'Dwyer persistette nell'intento e introdusse il metodo di intubazione nei bambini affetti da difterite. Lo sviluppo dell'endoscopia. Fin dagli inizi della Broncologia l'inalazione di corpo estraneo nell'albero respiratorio determinava una serie di problemi insoluti per l'epoca tipo l'ascesso polmonare cronico o le fistole bronco-pleuriche, le malnutrizioni, e che quindi, essendo non altrimenti aggredibili causavano spesso la morte del paziente. Esistevano già degli strumenti atti a ispezionare alcune cavità come l'orecchio, la bocca, il naso, la vagina e il retto, ma l'ispezione della laringe e della trachea era resa impossibile per mancanza di luce. Pertanto la ispezione diretta delle vie aeree veniva resa possibile solo dopo il conseguimento di tre grandi invenzioni: 1) gli strumenti per ispezione; 2) le sorgenti luminose adatte; 3) l'anestesia adeguata. Nel 1854 il primo problema è stato risolto da Manuel Garcia<sup>4</sup>, che era un cantante, e che adoperò uno specchietto da dentista per visualizzare le proprie corde vocali. Nel 1856 Ludwig Turck, un laringoiatra, utilizzò lo specchio da dentista per la diagnosi di malattie della laringe ma aveva notevoli difficoltà di orientamento per la visione inversa che si aveva dell'anatomia. La prima fonte di luce per l'ispezione delle cavità del corpo umano risale al 1805 con il medico Philipp Bozzini che aveva inventato una scatola contenente una candela, la cui luce veniva riflessa da uno specchio concavo e quindi convogliata in un tubo metallico. Questo sistema di sorgente luminosa era comunque scomodo, scadente e inadeguato per visualizzare cavità come le vie respiratorie. Solo nel 1879 quando Thomas Edison inventò la lampadina elettrica e Mignon successivamente la miniaturizzazione della stessa per l'endoscopio, si era compiuto un altro piccolo passo verso la realtà. Nel 1884 un laringoiatra Jellinek introdusse la cocaina per eliminare i riflessi della faringe e laringe e permise quindi il passaggio di uno strumento per visualizzare le vie aeree. Le tre invenzioni ormai erano state conquistate e la broncoscopia era una splendida realtà. Nel 1895 Gustav Killian attraverso la tracheostomia aveva inserito un broncoscopio in trachea fino alla biforcazione e nel 1897 aveva rimosso un corpo estraneo consistente in un osso di maiale attraverso un broncoscopio. Chevalier Jackson fu il primo a costruire un broncoscopio utilizzando una lampadina miniaturizzata all'estremità distale e un canale di aspirazione. Nel 1940 si introduce il telescopio ottico e nel 1964 Shigedo Ikeda crea una vera e propria rivoluzione in Broncologia in quanto esegue per la prima volta una broncoscopia flessibile, dando inizio all'era moderna con la sua rapida diffusione in tutti i centri di pneumologia in cui viene ormai usato di routine. Il broncoscopio rigido non è obsoleto ma viene adoperato per alcune procedure laser-assistite e per il posizionamento di stent endobronchiali anche se il suo utilizzo è sempre più appannaggio di pochi centri e pochi broncologi sono abilitati al suo uso.

### 3. Strumentario rigido in dotazione

Il broncoscopio rigido Dutau-Novateh (Fig. 1A) è un sistema modulare innovativo e di facile utilizzo essendo anche compatibile con la maggior parte dello strumentario in uso per la Broncologia interventistica. È composto da una base universale (Fig. 1B) che si connette con i tubi di varie misure tramite un connettore a scatto di facile uso e con varie posizioni di rotazione, una connessione laterale doppia, una connessione per la ventilazione del paziente tramite supporto rotante per una minore sovrapposizione di tubi. I tubi sono di varie dimensioni e facilmente riconoscibili per il colore che va dal rosso, blu/rosso, nero, verde e bianco. Nel margine distale è presente una scanalatura a forma di flauto (Corin out) e i suoi bordi sono smussati per evitare possibili lesioni endobronchiali. La lunghezza va da 25 cm a 35 cm e il diametro ID da 13/14 mm a 8,5/9,2. Un segno identificativo all'interno di esso è utile per il riconoscimento della porzione più lunga dello strumento

anche dopo varie rotazioni e un marker pari e marker dispari nei due lati per calibrare la lunghezza esatta della protesi. Inoltre tali tubi si possono connettere direttamente con il tubo per l'anestesia in caso di necessità. Inoltre tale sistema è compatibile con tutto lo strumentario della Karl Storz (ad esempio la pinza ottica ecc.) e con il sistema *posastent* della TONN/NOVATECH. Infatti il sistema di posizionamento di stent tracheobronchiali TONN/NOVATECH (Fig. 2) facilita il caricamento degli stent GSS e DUMON in silicone e il loro esatto posizionamento tramite broncoscopio rigido. Sono disponibili in quattro dimensioni contraddistinti dal colore blu, rosso, verde e bianco per il posizionamento di stent di varie dimensioni e lunghezza. Nel caso di utilizzo di uno stent a Y il ciò è facilitato da un marker di lato durante le procedure di caricamento per favorire l'esatto posizionamento nel bronco destro e sinistro. Lo strumentario Karl Storz (Fig. 3A) è costituito da due sistemi di illuminazione e cioè uno a conduttore di luce prossimale e uno a conduttore di luce distale. I broncoscopi per adulti sono di diametro da 8,5 mm a 6,5 mm di diametro e da una lunghezza di 43 cm. Nella porzione prossimale sono contenute le uscite per la ventilazione di ossigeno, per la fonte di luce e inoltre un inserto Fluvog per l'osservazione munito di tante soluzioni. Nel modello con rinuncia del sistema di illuminazione distale si può sfruttare a pieno il diametro interno e il riflettore prismatico che viene inserito nell'apposito alloggiamento offre una buona illuminazione. Lo strumentario Karl Storz ha in dotazione anche uno strumentario pediatrico (Fig. 3B) dedicato composto da broncoscopi di diverse misure e lunghezze, pinze ottiche e accessori. Sono dotati di una buona scorrevolezza grazie alla loro camicia dalla superficie liscia. I broncoscopi hanno una lunghezza di cm 30 e un diametro ID da 3,5 mm a 5 mm. Sono inoltre dotati di un tappo guida per sistema ottico attraverso il quale viene fissato il sistema ottico Hopkins in modo da avere sempre la visione dell'estremità del broncoscopio durante le manovre di intubazione.

Figura 1 – Broncoscopio Rigido DUTAU-NOVATECH® con sistema modulare.

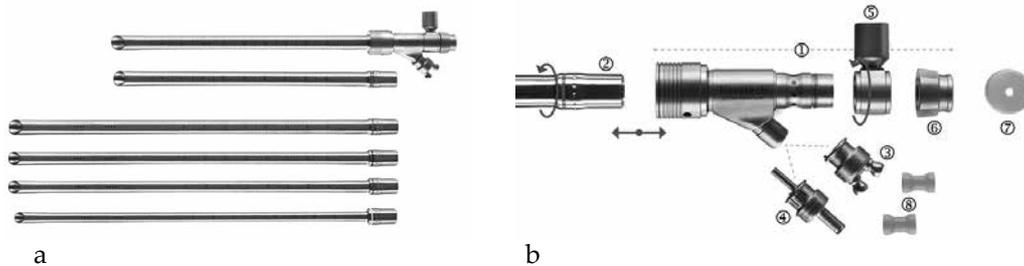
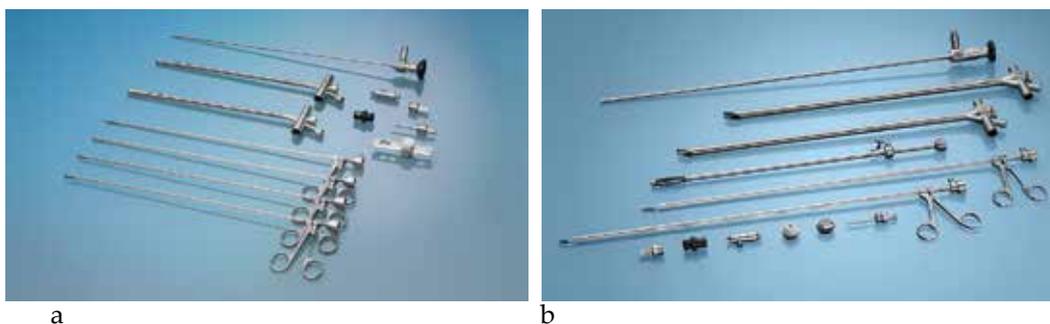


Figura 2 – Sistema *posastent* tracheobronchiali TONN/NOVATECH.



Figura 3 – Broncoscopi rigidi e principali accessori.



#### 4. Criticità riscontrate

Il broncoscopio attualmente in uso presenta delle criticità riscontrate in quanto l'operatore deve tenere con una mano sola più strumenti e in particolare deve con indice e pollice tenere l'ottica e la testa-camera che deve avere la sua estremità distale posizionata sempre all'interno del canale operativo onde evitare possibili lesioni mucose, e, con le restanti dita e palmo della mano sorreggere lo strumento e il sondino di aspirazione. L'altra mano viene usata come guida e protezione per i denti sul cavo orale del paziente e funziona come una leva nell'intubazione. Inoltre il sistema di acquisizione di immagini risulta non conforme con le ultime innovazioni in quanto la telecamera che è posizionata sull'ottica rigida si trova ad essere lontana rispetto alla estremità distale del becco di flauto dello strumento e pertanto perde in qualità e nitidezza; inoltre lo stesso non è fornito di canale operativo né per il sondino di aspirazione che per la sonda del laser Nd: YAG e questo determina una ulteriore difficoltà e perdita di tempo durante la procedura.

#### 5. Nuova proposta

Si procede alla progettazione partendo dall'elaborazione di un modello CAD 3D completamente rinnovato sul piano delle funzionalità. L'elemento centrale del broncoscopio (corpo centrale) è costituito da un corpo interno (camicia) (Fig. 4A) facilmente estraibile e vincolata, nei sensi di scorrimento circolari, grazie ad un canale con sezione trasversale di larghezza pari ad 1 mm (Fig. 4B). La camicia sfilabile (Fig. 5) è progettata per ospitare, al suo interno, tre distinti canali. Il primo sarà destinato ad ospitare la microcamera CCD da 1,2 mm e le due fonti di luce necessarie per un'immagine nitida (formato 1080p – Full HD); il secondo costituirà il canale per la sonda laser, garantendo immediata funzionalità dello strumento, nonché piena libertà di manovra durante le fasi di scorrimento longitudinale; il terzo, infine, rappresenterà il canale di aspirazione.

Parte integrante della progettazione è un particolare tipo di manico (Fig. 6A), definito attraverso analisi ergonomiche e studi condotti al fine di fornire all'operatore maggiore precisione e facilità nell'intubazione (sempre in relazione all'anatomia del paziente). L'impugnatura (Fig. 6B) potrà essere facilmente rimossa – anche durante la sterilizzazione – grazie a una piastra di scorrimento in senso longitudinale che, nello stesso tempo, costituirà un vincolo alla rotazione e garanzia d'aggiuntiva rigidità a tutta la struttura.

La modellazione tridimensionale iniziale dello strumento (Fig. 7) e di tutti gli elementi necessari a comporlo ed a garantirne piena funzionalità, così come la progettazione, sono eseguite tenendo conto delle moderne metodologie costruttive: non soltanto lavorazioni per asportazione di truciolo, ma anche sinterizzazioni laser di polveri metalliche. L'ovvia e razionale decisione d'utilizzare i più avanzati acciai chirurgici per la realizzazione del prototipo definitivo ha consentito di progettare componenti con spessori estremamente ridotti, a tutto vantaggio della manovrabilità (interna) e del peso dell'intero assieme prototipale.

Definito il primo modello tridimensionale completo, si è passati alla validazione a livello fluido-dinamico. Lo strumento, infatti, sarà ovviamente attraversato da una corrente di O<sub>2</sub> con finalità di ventilazione nel territorio del polmone escluso. Parametri come la superficie globale d'apertura delle finestre, i raggi di raccordo dei profili d'ognuna di queste, la loro collocazione, il loro numero ed orientamento garantiranno la costanza nell'apporto di O<sub>2</sub>, evitando criticità locali potenzialmente raggiungibili a causa di eccessi di velocità, variazioni di sezione inadeguate o eccessive differenze di pressione.

Figura 4 – Modello 3D broncoscopio: camicia sfilabile per gestione sistema posastent tracheobronchiali.

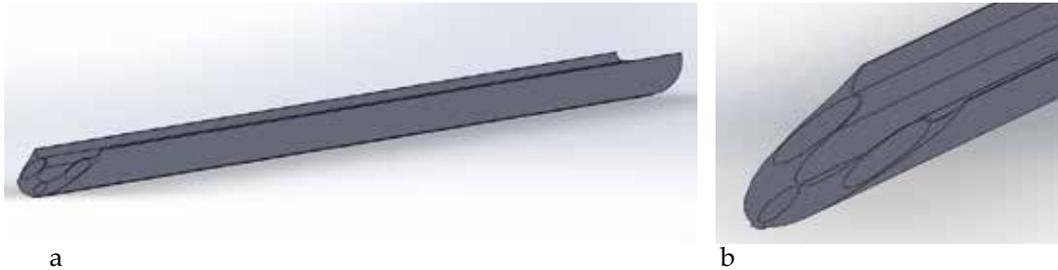


Figura 5 – Modello 3D broncoscopio: camicia sfilabile e corpo cilindrico esterno per gestione sistema posastent tracheobronchiali.

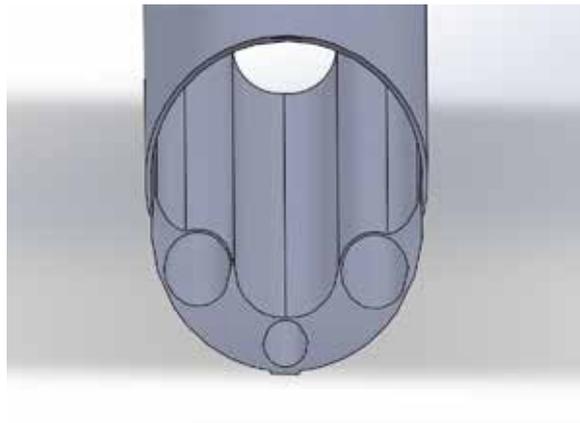


Figura 6 – Modello 3D broncoscopio: manico e parte posteriore strumento.

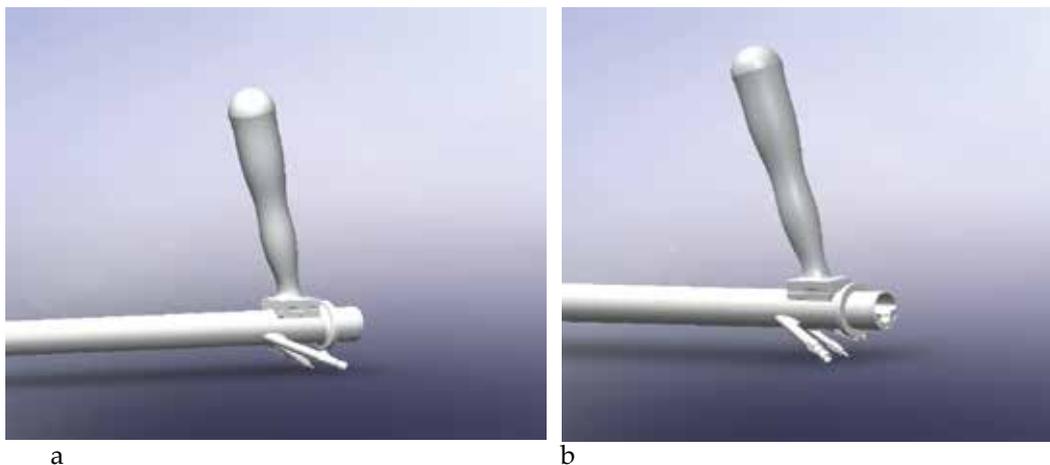


Figura 7 – Modello 3D broncoscopio: corpo strumento con manico.



## 6. Procedure computazionali utilizzate: analisi fluidodinamica CFD (Computational Fluid Dynamics)

Con l'intento di elaborare una modellazione 3D del nuovo broncoscopio e di tutti gli organi ad esso contenuti anche dal punto di vista funzionale, è stato deciso di procedere con un'analisi basata sostanzialmente sul metodo numerico dei volumi finiti. Obiettivo principale di tale approccio è la valutazione della portata volumetrica di O<sub>2</sub> garantita dalle sezioni di passaggio del nuovo strumento concepito. Oltre all'ossigeno introdotto – e libero di fluire – attraverso il canale centrale del broncoscopio, l'analisi ha riguardato la sezione delle finestre d'ossigenazione presenti sulla superficie esterna del broncoscopio e direttamente connesse ai canali d'apporto di O<sub>2</sub>. L'analisi CFD (Fig. 8) ha consentito non soltanto di arrivare alla definizione ottimale della sezione di passaggio delle aperture sopra citate (in termini di sezione individuale e di sezione complessiva delle intere

finestrature) ma anche di determinare i raggi di raccordo e le posizioni circonferenziali attraverso lo studio delle velocità, delle pressioni e di eventuali criticità soniche. Non sono state escluse dallo studio le temperature del gas introdotto (Fig. 9) ed eventuali variazioni di densità (Fig. 10).

Il valore di portata volumetrica considerato è quello necessario a garantire condizioni di perfetta ossigenazione ad un paziente – tipo di 70 kg, per il quale il protocollo prevede una somministrazione di 9 ml/kg di O<sub>2</sub> e, quindi, una globale di 630 ml/s (0,63 l/s). Considerando una densità di O<sub>2</sub> pari a 1.429 kg/m<sup>3</sup>, il valore della portata volumetrica che l'analisi ha consentito di confermare nelle fasi di valutazione è pari a 0,009 kg/s.

Di seguito vengono riportati risultati grafici delle analisi condotte, prima facendo riferimento ad una singola finestra e, successivamente – come già spiegato – riferendosi all'intera finestratura.

Figura 8 – Analisi CFD: traiettorie di flusso, densità O<sub>2</sub>.

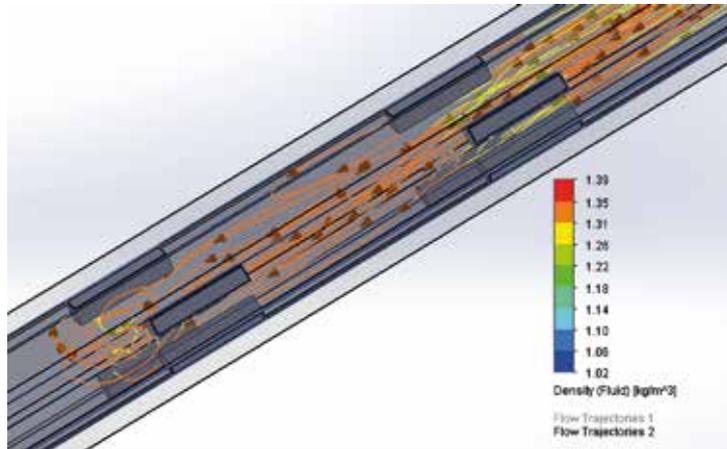


Figura 9 – Analisi CFD: traiettorie di flusso, temperatura O<sub>2</sub>.

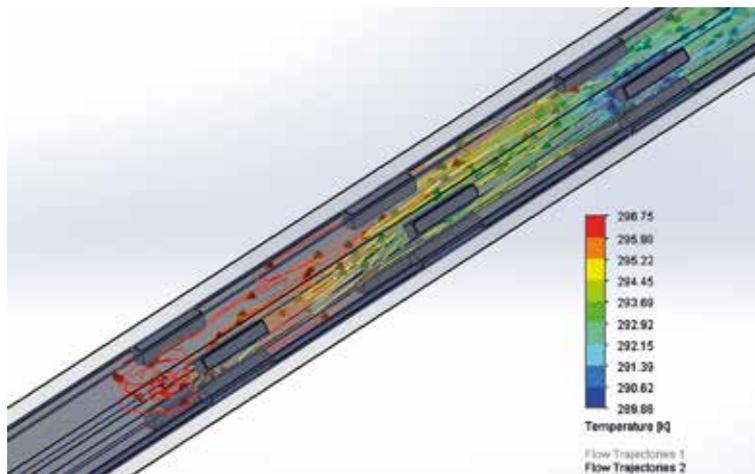
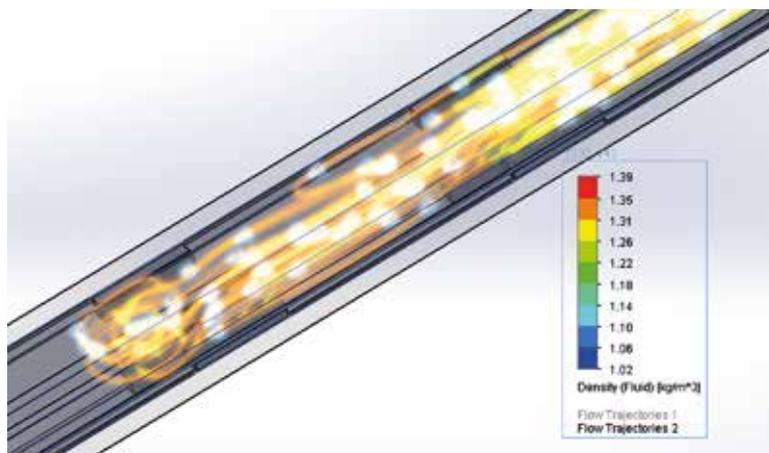


Figura 10 – Analisi CFD: traiettorie di flusso, densità O<sub>2</sub>.

## 7. Conclusioni

L'analisi fluido dinamica ha permesso di validare le innovazioni geometriche implementate sul broncoscopio. Il modello CAD 3D definitivo è il frutto di questo studio, dal momento che soltanto l'attenta analisi delle condizioni del flusso attraverso il canale di connessione al ventilatore, prima, ed attraverso i canali principali condivisi, dopo, ha permesso di ottimizzare dimensioni, sezioni di passaggio, volume ed andamento delle sezioni interne dei canali e raggi di connessione fra le superfici di questo studio. Le innovazioni più significative sono rappresentate quindi dalle finestre laterali di ventilazione con un migliore rapporto di volume/pressione di O<sub>2</sub> nel bronco escluso, grazie alla loro particolare forma e al loro orientamento in relazione ai flussi che attraversano l'interno del broncoscopio. Un'altra innovazione è rappresentata dal posizionamento della telecamera CCD in testa allo strumento che determina un notevole miglioramento dell'immagine broncoscopica e una migliore definizione della sua tridimensionalità. L'esistenza del manico di tipo ergonomico facilita l'impugnatura dello strumento poiché consente di non tenere tre strumenti diversi in mano contemporaneamente (ottica, sondino, e broncoscopio) essendo gli stessi contenuti all'interno della camicia. La presenza di un canale di aspirazione contenuto nella camicia e di un canale per la sonda del Laser ND: YAG anch'esso contenuto nella camicia clivabile rendono lo strumento già pronto per la broncoscopia senza tempi morti o possibili ostacoli che ne possono allungare la procedura stessa. Attualmente in Italia le procedure di broncoscopia rigida rappresentano circa il 2% delle totali, in considerazione della estrema difficoltà digito-manuale nella gestione dello strumento endoscopico. Infatti l'utilizzo del broncoscopio flessibile, che è di gran lunga più maneggevole del rigido, ha consentito a specialisti diversi per disciplina l'utilizzo di questa metodica a discapito della rigida. Questa condizione se dal punto di vista diagnostico ha comportato risultati raggiungibili più agevolmente, ha altresì impoverito la manualità per la procedura rigida nelle indicazioni in cui essa è il Gold-Standard. Pertanto si può asserire che il nuovo modello 3D in formato CAD è il tentativo di questo studio di superare le limitazioni del precedente modello, e che, le sue migliorate performance possano consentire una procedura più fluida, meno indaginosa, e soprattutto più facilmente acquisibile dalla maggioranza

dei broncologi esistenti nel nostro territorio. Pertanto possiamo asserire che in un prossimo futuro, alla luce dei risultati raggiunti si potrebbe realizzare un prototipo funzionale per una successiva fase di sperimentazione clinica.

## Bibliografia

- 1 Sriratanaviriyakul N., Lam F., Morrissey B.M., Stollenwerk N., Schivo M., Yoneda K.Y. (2015) Safety and Clinical Utility of Flexible Bronchoscopic Cryoextraction in Patients with Non-neoplasm Tracheobronchial Obstruction: A Retrospective Chart Review. *J Bronchology Interv Pulmonol* XXII (4), 288-293.
- 2 Singh V., Singhal K.K. (2015) The Tools of the Trade – Uses of Flexible Bronchoscopy. *Indian J Pediatr* LXXXII (10), 932-937.
- 3 Thornton C.S., Yunker W.K. (2015) Rigid bronchoscopy and balloon dilation for removal of aspirated thumbtacks: case series and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXIX (9), 1541-1543.
- 4 Chan-Yeung M. (2015) The rigid bronchoscope: an obsolete instrument? *Hong Kong Med J* XXI (2), 194-195.
- 5 Huret B., Perez T., Dhalluin X., Dewavrin F., Ramon P.P., Fournier C. (2015) Treatment of malignant central airways obstruction by rigid bronchoscopy. *Rev Mal Respir* XXXII (5), 477-484.
- 6 Fang Y.F., Hsieh M.H., Chung F.T., Huang Y.K., Chen G.Y., Lin S.M., Lin H.C., Wang C.H., Kuo H.P. (2015) Flexible bronchoscopy with multiple modalities for foreign body removal in adults. *PLoS One* XIII 10 (3), e0118993.
- 7 Espinoza A., Neumann K., Halvorsen P.S., Sundset A., Kongerud J., Fosse E. (2015) Critical airway obstruction: challenges in airway management and ventilation during therapeutic bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol* XXII (1), 41-47.
- 8 Stavropoulos S.W., Ge B.H., Mondschein J.I., Shlansky-Goldberg R.D., Sudheendra D., Trerotola S.O. (2015) Retrieval of Tip-embedded Inferior Vena Cava Filters by Using the Endobronchial Forceps Technique: Experience at a Single Institution. *Radiology* CCLXXV (3), 900-907.
- 9 Grosu H.B., Morice R.C., Sarkiss M., Bashoura L., Eapen G.A., Jimenez C.A., Faiz S., Lazarus D.R., Casal R.F., Ost D.E. (2015) Safety of flexible bronchoscopy, rigid bronchoscopy, and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with malignant space-occupying brain lesions. *Chest* CXLVII (6), 1621-1628.
- 10 Petrella F., Borri A., Casiraghi M., Cavaliere S., Donghi S., Galetta D., Gasparri R., Guarize J., Pardolesi A., Solli P., Tessitore A., Venturino M., Veronesi G., Spaggiari L. (2014) Operative rigid bronchoscopy: indications, basic techniques and results. *Multimed Man Cardiothorac Surg* XXVII.
- 11 Rizk N., Gwely N.E., Biron V.L., Hamza U. (2014) Metallic hairpin inhalation: a healthcare problem facing young Muslim females. *J Otolaryngol Head Neck Surg* XLIII, 21.
- 12 Beaudoin E.L., Chee A., Stather D.R. (2014) Interventional pulmonology: an update for internal medicine physicians. *Minerva Med* CV (3), 197-209.
- 13 Parida P.K., Kalaiarasi R., Gopalakrishnan S., Saxena S.K. (2014) Fractured and migrated tracheostomy tube in the tracheobronchial tree. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXVIII (9), 1472-1475.
- 14 Bodart E., Gilbert A., Thimmesch M. (2014) Removal of an unusual bronchial foreign body: rigid or flexible bronchoscopy? *Acta Clin Belg* LXIX (2), 125-126.
- 15 Varshney R., Zawawi F., Shapiro A., Lacroix Y. (2014) Use of an endoscopic urology basket to remove bronchial foreign body in the pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXVIII (4), 687-689.

- 16 Serio P., Fainardi V., Leone R., Baggi R., Grisotto L., Biggeri A., Mirabile L. (2014) Tracheo-bronchial obstruction: follow-up study of 100 children treated with airway stenting. *Eur J Cardiothorac Surg* XLV (4), e100-109.
- 17 Fiorelli A., Mazzone S., Di Crescenzo V.G., Costa G., Del Prete A., Vicidomini G., Mazzone A., Santini M. (2014) A simple technique to control placement of Dumon stent in subglottic tracheal stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* XVIII (3), 390-392.
- 18 Falase B., Sanusi M., Majekodunmi A., Ajose I., Oke D. (2013) Preliminary experience in the management of tracheobronchial foreign bodies in Lagos, Nigeria. *Pan Afr Med J* XXV (15), 31.
- 19 Dutau H., Vandemoortele T., Breen D.P. (2013) Rigid bronchoscopy. *Clin Chest Med* XXXIV (3), 427-435.
- 20 Leßmann N., Drömann D., Schlaefer A. (2014) Feasibility of respiratory motion-compensated stereoscopic X-ray tracking for bronchoscopy. *Int J Comput Assist Radiol Surg* IX (2), 199-209.
- 21 Schembri J., Cortis K., Mallia Azzopardi C., Montefort S. (2013) Aspiration of a speaking valve. *BMJ Case Rep* pii: bcr2013200066.
- 22 Bhat D., Singh H. (2013) Wire-aided reintubation following rigid bronchoscopy: a safe technique? *Indian Pediatr* L (5), 522.
- 23 Yarmus L., Akulian J., Gilbert C., Illei P., Shah P., Merlo C., Orens J., Feller-Kopman D. (2013) Cryoprobe transbronchial lung biopsy in patients after lung transplantation: a pilot safety study. *Chest* CXLIII (3), 621-626.
- 24 Jasinovic T., Thamboo A., Osiovič H., Scheepers L., Robinson A., Ludemann J.P. (2013) Best management of ultra-small tracheobronchial foreign bodies in neonates. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXVII (3), 434-438.
- 25 Sangwan Y.S., Palomino J., Simeone F., Koveleskie J. (2012) Critical airway management: a suggested modification to the rigid fiber-optic stylet based on 301 novice intubations. *J Bronchology Interv Pulmonol* XIX (4), 349-357.
- 26 Musani A.I., Jensen K., Mitchell J.D., Weyant M., Garces K., Hsia D. (2012) Novel use of a percutaneous endoscopic gastrostomy tube fastener for securing silicone tracheal stents in patients with benign proximal airway obstruction. *J Bronchology Interv Pulmonol* XIX (2), 121-125.
- 27 Goyal R., Nayar S., Gogia P., Garg M. (2012) Extraction of tracheobronchial foreign bodies in children and adults with rigid and flexible bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol* XIX (1), 35-43.
- 28 Landy C., Massoure P.L., Gauthier J., Eve O., Kaiser E. (2012) Use of a Fogarty catheter after tracheobronchial inhalation of a bead. *Trop Doct* XLII (4), 219-220. doi: 10.1258/td.2012.120012.
- 29 Laeeq K., Francis H.W., Varela D.A., Malik M.U., Cummings C.W., Bhatti N.I. (2012) The timely completion of objective assessment tools for evaluation of technical skills. *Laryngoscope* CXXII (11), 2418-2421. doi: 10.1002/lary.23494.
- 30 Dalar L., Kosar F., Eryuksel E., Karasulu L., Altin S. (2013) Endobronchial Watanabe spigot embolisation in the treatment of bronchopleural fistula due to tuberculous empyema in intensive care unit. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* XIX (2), 140-143.
- 31 Yarmus L., Gilbert C., Akulian J., Feller-Kopman D. (2012) Novel use of the GlideScope for rigid bronchoscopic placement of a Dynamic (Y) Stent. *Ann Thorac Surg* XCIV (1), 308-310.
- 32 Chen M., Zhang J., Liu W., Zhao J., Liu B., Zhang Y. (2012) Clinical features and management of aspiration of plastic pen caps. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXVI (7), 980-983.
- 33 Yonker L.M., Fracchia M.S. Flexible bronchoscopy. *Adv Otorhinolaryngol* LXXIII, 12-18.

- 34 Fann J.I., Feins R.H., Hicks G.L. Jr., Nesbitt J.C., Hammon J.W., Crawford F.A. Jr. (2012) Evaluation of simulation training in cardiothoracic surgery: the Senior Tour perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXLIII (2), 264-272.
- 35 Neuburger P.J., Galloway A.C., Zervos M.D., Kanchuger M.S. (2012) Case report: separation from cardiopulmonary bypass with a rigid bronchoscope airway after hemothysis and bronchial impaction with clot. *Anesth Analg* CXIV (1), 89-92.
- 36 Wen W.P., Su Z.Z., Wang Z.F., Zhang J.J., Zhu X.L., Chai L.P., Feng X., Liu K.X., Jiang A.Y., Lei W.B. (2012) Anesthesia for tracheobronchial foreign bodies removal via self-retaining laryngoscopy and Hopkins telescopy in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol* CCLXIX (3), 911-916.
- 37 El Koraïchi A., Mokhtari M., El Haddoury M., El Kettani S.E. (2011) Rigid bronchoscopy for pin extraction in children at the Children's Hospital in Rabat, Morocco. *Rev Pneumol Clin* LXVII (5), 309-313. doi: 10.1016/j.pneumo.2010.11.003. French.
- 38 Ernst A., Anantham D. (2011) Update on interventional bronchoscopy for the thoracic radiologist. *J Thorac Imaging* XXVI (4), 263-277.
- 39 Oki M., Saka H. (2011) Thin bronchoscope for evaluating stenotic airways during stenting procedures. *Respiration* LXXXII (6), 509-514.
- 40 Nicolai T. (2011) The role of rigid and flexible bronchoscopy in children. *Paediatr Respir Rev* XII (3), 190-195. doi: 10.1016/j.prrv.2010.
- 41 Green H. (1846) *A short history of bronchoscopy.*



# Riduzione volumetrica polmonare con valvole endobronchiali: prospettive future

*Maria Adelaide Roggi, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduzione

La riduzione di volume polmonare chirurgica (LVRS), in pazienti selezionati, affetti da enfisema severo, fornisce benefici da un punto di vista fisiologico, sintomatologico e di sopravvivenza<sup>1,2</sup>. Poiché tale trattamento è associato a tassi di morbilità e mortalità significativi e a costi elevati, sono stati sviluppati nel tempo approcci meno invasivi. Queste procedure sono state concepite per ridurre l'iperinsufflazione, escludendo dalla ventilazione le zone di parenchima polmonare maggiormente distrutte dall'enfisema attraverso il posizionamento di dispositivi endobronchiali o parenchimali. Sono state sviluppate diverse tecniche di riduzione di volume broncoscopica, tra le quali vi sono dispositivi bloccanti come le valvole endobronchiali, altre sono ancora in fase di studio.

### I.1 Le valvole endobronchiali

Le valvole endobronchiali monodirezionali utilizzate per la prima volta nel 2002<sup>3</sup> sono a oggi il dispositivo più studiato. Questi dispositivi escludono selettivamente le aree di polmone severamente compromesse dell'enfisema e sono ideati in modo tale da impedire all'aria di raggiungere i territori polmonari a valle del bronco in cui sono posizionati permettendo, allo stesso tempo la fuoriuscita di aria e di eventuali secrezioni<sup>4</sup>. In questo modo è possibile escludere dalla ventilazione in maniera temporanea o definitiva alcune aree del polmone particolare danneggiate, non funzionanti, in modo da favorirne, altre meglio conservate, con dimostrato miglioramento dei sintomi come dispnea e tolleranza allo sforzo in pazienti con enfisema disomogeneo avanzato con marcata iperinflazione. Due tipi di valvola hanno ottenuto il marchio CE (Conformité Européenne) e sono commercialmente disponibili: le valvole Endobronchiali Zephyr EBV (Pulmonx, Inc. Palo Alto, CA, USA Neuchatel Switzerland) e la valvola intrabronchiale Spiration (Spiration IBV, Olympus

\* Maria Adelaide Roggi, Università di Pisa. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

Tokyo, Japan). Entrambi questi dispositivi sono caricati in un catetere di rilascio che può essere inserito nel canale operativo di un broncoscopio flessibile e rilasciati nei bronchi selezionati ove rapidamente assumono la loro forma originale.

## **1.2 Razionale fisiopatologico**

L'enfisema comporta una che unitamente alle aumentate resistenze delle vie aeree (spesso presente nei soggetti con bronchite cronica ostruttiva, associata all'enfisema) – comportano riduzione al flusso aereo espiratorio. Ciò viene ben documentato dalla riduzione degli indici spirometrici di ostruzione bronchiale (FEV1/CV, FEV1). Nel tempo, con il progredire del deficit del ritorno elastico si giunge al fenomeno della precoce compressione dinamica delle piccole vie aeree in corso di espirazione -dapprima nel corso dell'espirazione forzata poi, nei casi molto gravi, in corso di espirazione a volume corrente. Questo comporta iperinsufflazione statica e sviluppo di PEEP-intrinseca o auto-PEEP, ovvero il mancato azzeramento della pressione endoalveolare a fine espirazione determinato dal fenomeno di intrappolamento d'aria (*air trapping*). La PEEP intrinseca rappresenta un lavoro aggiuntivo per i muscoli respiratori, in particolare del diaframma. Il paziente enfisematoso cercherà pertanto di ridurre il carico resistivo compiendo volumi correnti (Vt) su livelli di FRC progressivamente crescenti (infatti l'aumento della CFR riduce le resistenze con conseguente riduzione del carico resistivo). In questo modo tuttavia si innesca un circolo vizioso che lo porta ad un progressivo aumento del grado di iperinsufflazione (quantizzabile con la misura dei volumi polmonari statici, RV, FRC, TLC e RV/TLC %). Le conseguenze della iperinsufflazione statica sono rilevanti in quanto maggiore è la sua entità, maggiore sarà l'appiattimento della cupola diaframmatica con conseguente riduzione – fino a scomparsa – della zona di apposizione accorciamento delle fibre muscolari diaframmatiche. Parimenti si ridurrà la CI (Capacità Inspiratoria) proprio come conseguenza della iperinsufflazione polmonare. Il paziente enfisematoso inoltre durante esercizio fisico incrementa ovviamente la sua frequenza respiratoria al fine di iperventilare; ciò però comporta il conseguente accorciamento del Ti e del Te con conseguente mancato svuotamento alveolare (*air trapping*), aumento dei volumi polmonari e comparsa o incremento della PEEP-intrinseca (iperinsufflazione dinamica).

I presupposti fisiopatologici su cui si basa il razionale della riduzione volumetrica polmonare nell'enfisema sono essenzialmente riconducibili alla possibilità che, eliminando le aree di parenchima maggiormente affette dalle alterazioni enfisematose, si possa migliorare la capacità di ritorno elastico del polmone aumentando la capacità di spinta del parenchima nel generare il flusso espiratorio e la trazione elastica a supporto del calibro delle vie aeree. Inoltre, riducendo il volume del polmone si consentirebbe al diaframma di riacquistare la sua morfologia potendo così il muscolo lavorare in una condizione di maggiore efficienza.

## **1.3 La selezione dei pazienti, criteri di inclusione ed esclusione**

I pazienti potenzialmente valutabili per i trattamenti broncoscopici dell'enfisema sono quelli in stadio avanzato che stanno già ricevendo le migliori cure mediche cioè una terapia farmacologica ottimale per lo più con broncodilatatori, corticosteroidi per via inalatoria e talvolta terapie steroidee sistemiche di mantenimento. I pazienti devono aver completato un ciclo di riabilitazione respiratoria e devono avere definitivamente smesso di fumare. Le valutazioni preliminari includono una visita medica approfondita la misurazione della

funzione respiratoria la tomografia computerizzata del torace ad alta risoluzione (HRCT) ed il test del cammino di 6 minuti (6MWT). Sulla base dei dati disponibili, i pazienti con grave ostruzione delle vie aeree (vale a dire in stadio GOLD 3/4 -C/D-, FEV1 20-45%), iperinflazione ( $RV > 175\%$  o  $RV/TLC > 0,58$ ), una ridotta distanza percorsa al test del cammino (comunque superiore a 140 m) possono essere considerati per le terapie broncoscopiche di riduzione del volume polmonare. I pazienti con grave ipertensione polmonare e comorbidità significative che non possano essere corrette dovrebbero essere esclusi.

#### **1.4 Distribuzione e localizzazione dell'enfisema**

La TAC torace ad alta risoluzione è fondamentale per diagnosticare l'enfisema, per valutare la distribuzione distinguendo tra enfisema omogeneo ed eterogeneo e per determinare l'integrità delle scissure lobari. Essa permette inoltre di escludere la presenza di alcune significative comorbidità o anomalie che richiedano ulteriori approfondimenti.

Utilizzando i punteggi di quantificazione dell'enfisema, l'eterogeneità viene definita come una differenza relativa di questa misura tra due lobi di uno stesso polmone. Questo può essere fatto con una semplice analisi visiva, ma esistono sistemi software che consentano misurazioni più accurate. Ad oggi non esiste una definizione chiara per l'eterogeneità. Nella maggior parte degli studi pubblicati è stata usata una differenza  $> 25\%$  in proporzione di pixel inferiore a -910 unità Hounsfield o una differenza di  $> 15\%$  in proporzione di pixel inferiore a -950 unità Hounsfield<sup>5</sup>.

Nella valutazione dell'eterogeneità dell'enfisema la valutazione TC viene generalmente integrata dalla scintigrafia polmonare di perfusione. In letteratura è dimostrato che l'utilizzo combinato di queste due metodiche di imaging è superiore rispetto all'utilizzo della sola TC nella valutazione dell'enfisema<sup>6</sup>. Anche la selezione del lobo target per l'occlusione bronchiale è di fondamentale importanza. Sebbene venga normalmente selezionato alla TC il lobo maggiormente interessato dall'enfisema, la conferma attraverso la scintigrafia polmonare perfusionale può contribuire al buon risultato del trattamento<sup>7,8,9</sup>. Ancora, l'esistenza di un lobo omolaterale compresso, meno interessato dall'enfisema può ulteriormente favorire la risposta al trattamento. In tali condizioni l'esclusione lobare completa monolaterale del lobo selezionato può portare ad un miglioramento statisticamente significativo della funzione respiratoria, della capacità di esercizio e della qualità della vita.

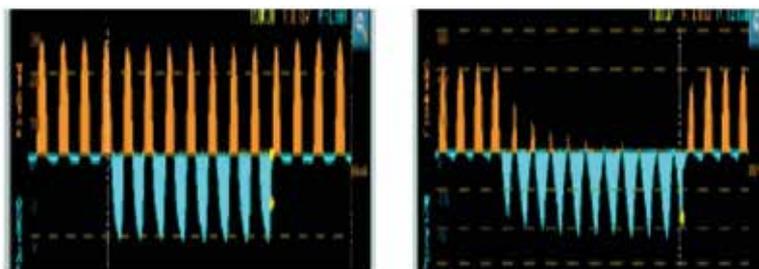
#### **1.5 Valutazione dell'integrità delle scissure**

Altro aspetto fondamentale è rappresentato dalla valutazione dell'integrità delle scissure interlobari. Esso deve essere valutato, poiché questo guiderà la scelta del trattamento ed è definito come la completezza della scissura alla HRCT per più del 90% della scissura su tutti i tre assi (sagittale, assiale e coronale). Ancora una volta, questo è possibile visivamente con grande variabilità inter-osservatore ma software di analisi sofisticati risultano più coerenti.

L'occlusione lobare completa che produca la riduzione di volume auspicata è ritenuta indispensabile per ottenere una significativa efficacia clinica con un impatto sulla sopravvivenza<sup>9,10,11</sup>. La presenza di ventilazione collaterale tra lobi (CV, Collateral Ventilation) previene il collasso lobare sebbene le valvole siano state ben posizionate e funzionino normalmente. Dato che circa la metà dei pazienti enfisematosi presentano CV, la determinazione dell'integrità delle scissure è indispensabile per una accurata selezione del paziente.

L'integrità delle scissure può essere valutata alla TAC o misurata direttamente attraverso un catetere endobronchiale (Chartis Pulmonary Assesment system; Pulmonx, Inc. Neuchatel, Swiss). Tale catetere è dotato di un pallone alla sua estremità che è in grado di bloccare la ventilazione del bronco in cui è stato inserito; il catetere è connesso ad un software che è in grado di rilevare in continuo il flusso aereo proveniente dal bronco bloccato, oltre che la pressione e le resistenze periferiche. Un flusso aereo tendente allo zero con contemporaneo incremento delle resistenze periferiche e della pressione è indicativo di assenza di ventilazione collaterale interlobare. Al contrario persistere del flusso aereo nel bronco bloccato depone per la presenza di ventilazione collaterale interlobare (Fig. 1)<sup>12</sup>.

Figura 1 – Immagini che descrivono la presenza (sinistra) e l'assenza (destra) di ventilazione collaterale interlobare.



## 1.6 Complicanze

Le complicanze più frequenti della BLVR con valvole endobronchiali sono la riacutizzazione di BPCO, emottisi, dislocazione della valvola (solo per Zephyr EBV) e pneumotorace. Quest'ultimo rappresenta comunque una complicanza grave che richiede uno stretto monitoraggio del paziente per 72-96 ore dopo la procedura in quanto esso si presenta in genere entro poche ore, ma anche fino a 4 giorni dopo l'esclusione lobare.

## 1.7 Risultati

Nell'ultimo documento GOLD 2017 le valvole endobronchiali sono state inserite nelle procedure per la gestione del paziente con BPCO, suggerendo come in pazienti selezionati con enfisema avanzato, gli interventi broncoscopici riducano l'iperinsufflazione e migliorino la tolleranza all'esercizio, lo stato di salute e la funzionalità polmonare. La riduzione volumetrica per via endoscopica viene proposta come scelta alternativa alla riduzione chirurgica (evidenza B per l'utilizzo di valvole endobronchiali)<sup>13</sup>.

La sicurezza e l'efficacia dell'impianto di valvole endobronchiali sono state studiate da Scirba e colleghi<sup>14</sup>. Duecentoventi pazienti con enfisema grave sono stati selezionati per ricevere il posizionamento delle valvole per via endoscopica (una media di 3,8 valvole per paziente) o la terapia medica tradizionale (n = 101). A distanza di 6 mesi, il gruppo di studio presentava un miglioramento del FEV1 (6,85% p < 0,005) statisticamente maggiore, rispetto al gruppo di controllo ed un incremento del test del cammino dei 6 minuti (6'MWT) significativamente maggiore (5,8 %, p < 0,04). Anche la qualità della vita risultava modestamente aumentata nel gruppo attivo. Riguardo la sicurezza d'impiego la frequenza di complicanze serie (riacutizzazioni bronchiali richiedenti ospedalizzazione,

polmoniti, emottisi) entro i primi 6 mesi risultava maggiore nel gruppo in esame (6,1%) rispetto al gruppo di controllo (1,2%). Gli autori concludevano affermando che il posizionamento di valvole endobronchiali determinava un miglioramento funzionale e clinico, sebbene a fronte di maggiore comparsa di complicanze. Un'analisi post hoc ha successivamente rivelato che i miglioramenti significativi a sei mesi ed un anno, si riscontravano nel sottogruppo di pazienti con alta eterogeneità del parenchima polmonare alla valutazione radiologica ed integrità delle scissure (con aumento del 17,9% del FEV1 ad un anno nei pazienti con scissure intatte rispetto al 2,8% dei pazienti con scissure incomplete).

L'analisi dei dati raccolti dai centri europei dello stesso studio ha mostrato profili di efficacia e sicurezza simili a quelli dello studio VENT originale. In questo studio 110 pazienti sono stati trattati con EBV e posti a confronto con pazienti trattati con terapia medica tradizionale. In particolare i pazienti con scissure interlobari complete ed una occlusione completa del lobo target con EBV hanno mostrato una riduzione media del volume dell'80% con miglioramento del FEV1 pari a +26% e 6'MWT +22 m al contrario dei pazienti con scissure incomplete che non hanno avuto miglioramenti significativi dopo posizionamento delle valvole rispetto al gruppo di controllo. In questo studio il grado di eterogeneità radiologica risultava essere una condizione indispensabile per il successo della terapia<sup>15</sup>.

Successivamente anche altre analisi post hoc da studi precedenti che coinvolgono le valvole endobronchiali hanno confermato che l'assenza di ventilazione collaterale significativa (CV) e occlusione completa del lobo bersaglio dopo il posizionamento della valvola, rappresentano fattori predittivi che possono aiutare ad identificare quei pazienti che hanno più probabilità di trarre beneficio da questa procedura<sup>10-15</sup>.

Due studi randomizzati e controllati in pazienti con grave enfisema hanno dimostrato un miglioramento degli esiti clinici e funzionali associati con la terapia EBV in assenza di ventilazione collaterale.

Il primo, uno prospettico randomizzato controllato di Klooster pubblicato nel dicembre 2015 sul NEJM conferma l'efficacia del trattamento. In tale gli 84 pazienti sono stati reclutati sulla base dell'integrità completa o quasi completa delle scissure sulla TC HR del torace, e di questi 13 pazienti (15%) sono stati poi esclusi sulla base delle misurazioni ottenute con il sistema Chartis® e 3 pazienti sono stati esclusi perché il segmento lobare risultava inaccessibile alle valvole endobronchiali. I rimanenti 68 pazienti sono stati assegnati a due gruppi, uno di controllo, trattato con terapia medica convenzionale (34 pazienti) ed uno dove sono state posizionate le EBV. Dopo 6 mesi i risultati hanno evidenziato, rispetto alla condizione basale un miglioramento statisticamente significativo della funzione respiratoria (FEV1 +140 ml, FVC + 347 ml) e della capacità di esercizio (+74 m) nei pazienti trattati con l'impianto di valvole endobronchiali privi di ventilazione collaterale rispetto al gruppo di controllo. I miglioramenti tendono ad essere più spiccati nei pazienti con enfisema eterogeneo piuttosto che omogeneo, sebbene siano stati osservati miglioramenti in entrambi i sottogruppi (in accordo con l'analisi post hoc dello studio VENT). L'evento avverso più frequente sottogruppo che ha posizionato le EBV, è rappresentato dal pneumotorace (18% dei casi)<sup>8</sup>.

Questa ipotesi è stata ulteriormente confermata da Davey e collaboratori, in uno studio randomizzato controllato in cieco (BeLieVer-HiFi study) che ha dimostrato come l'occlusione lobare completa monolaterale con valvole endobronchiali in pazienti affetti da enfisema eterogeneo con scissura interlobare completa alla TAC, sia efficace. Infatti nel sottogruppo di pazienti (n = 25) sottoposti a riduzione volumetrica con EBV dopo 3 mesi, si ha avuto un aumento del FEV1 del 8,77% rispetto al gruppo di controllo (2,88%), del test del cammino (+25 m nel gruppo trattato rispetto a +2 m del gruppo di controllo)<sup>7</sup>.

Da questi studi emerge pertanto che l'analisi delle scissure sia punto fondamentale della flow chart decisionale pre-trattamento e che pazienti con scissure incomplete non dovrebbero essere presi in considerazione per l'impianto di questi dispositivi

In uno studio prospettico multicentrico Herth e collaboratori<sup>16</sup> hanno valutato l'accuratezza della valutazione dell'integrità delle scissure mediante sistema Chartis prima di posizionare le valvole endobronchiali in pazienti (n = 80) avendo eseguito in precedenza una HRTC per individuare il lobo target per la riduzione volumetrica. Dei 51 pazienti considerati come privi di ventilazione collaterale in accordo con i risultati ottenuti con il sistema Chartis, 36 hanno mostrato una riduzione del volume del lobo target > 350 ml, mentre 24 di 29 pazienti con ventilazione collaterale non hanno mostrato riduzione significativa volumetrica del lobo target. Nel complesso, l'accuratezza del sistema Chartis per predire correttamente la riduzione del volume del lobo target è risultata essere pari al 75%.

Un altro studio retrospettivo che, ha confrontato l'analisi delle scissure mediante TAC con misurazione della ventilazione collaterale con sistema Chartis, ha dimostrato che entrambe le tecniche sono metodi efficienti, comparabili, per ottimizzare la selezione dei pazienti da sottoporre ad intervento di riduzione volumetrica con valvole. L'accuratezza della HRCT è comparabile a quella del sistema Chartis (74% vs 77%). La sensibilità e la specificità della misura Chartis sono rispettivamente del 86% e 61% e quelli relativi all'analisi dell'integrità delle scissure mediante HRCT sono pari a 75% e 79%. I pazienti con riduzione volumetrica del lobo target (TLVR  $\geq$  350 ml) presentavano un miglioramento statisticamente significativo della funzione respiratoria, della tolleranza allo sforzo e della qualità della vita<sup>17</sup>.

### 1.8 Future prospettive

I numerosi studi che riguardano la riduzione volumetrica polmonare con valvole endobronchiali mettono in evidenza l'importanza della corretta selezione pre-trattamento del paziente. La misura dell'integrità delle scissure mediante sistema Chartis richiede una broncoscopia e se fosse utilizzata su un'ampia popolazione comporterebbe un numero sostanziale di pazienti che non sarebbero trattati con le valvole endobronchiali. D'altra parte la determinazione mediante TAC dell'integrità delle scissure risulta avere una grande variabilità inter-osservatore e questo potrebbe portare erroneamente ad escludere pazienti che invece potrebbero beneficiare delle valvole. Pertanto sono stati sviluppati diversi software per quantificare, la completezza delle scissure interlobari<sup>16,18</sup>.

Un recente studio retrospettivo ha valutato l'accuratezza dell'analisi quantitativa mediante TC (QTC) associata al sistema Chartis nel predire la risposta con EBV (considerata come la riduzione di volume del lobo target superiore o uguale a 350 ml). In questo lavoro, la misurazione quantitativa con TAC evidenzia uno score di completezza della scissura (FCS); la scissura è definita completa (FCS > 95%), incompleta (< 80%) e parzialmente incompleta (80% < FCS < 95%). Il valore predittivo positivo della completezza delle scissure mediante QTC è risultato pari all'88.1% ed il valore negativo predittivo (NPV) è 92,9% con una accuratezza del 89,2%. Pertanto gli autori concludono affermando che i pazienti con scissure complete dovrebbero essere trattati con EBV senza ulteriori valutazioni. Dal momento che il VPN della metodica è del 92,9%, i pazienti con scissure incomplete (< 80% FCS), non dovrebbero essere sottoposti a trattamento con EBV. Pertanto l'analisi quantitativa delle scissure mediante TAC può essere utilizzata come pre-screening in tutti i pazienti e la misurazione con Chartis può essere eseguita selettivamente

in pazienti con scissure parzialmente complete (PPV dell'82,3% ed un NPV dell'84,6% ed una accuratezza del 83,3%)<sup>19</sup>.

Le future prospettive riguardano, inoltre, la possibilità di utilizzare le tecniche di riduzione volumetrica anche per i pazienti con enfisema omogeneo. La maggior parte degli studi precedenti hanno considerato prevalentemente pazienti con enfisema eterogeneo<sup>7,14,15</sup>. Per i pazienti con enfisema severo omogeneo, il trattamento chirurgico non è un'opzione, e le altre tecniche di riduzione volumetrica (come ad esempio le coils), forniscono solo modesti benefici sulla funzione<sup>20,21</sup>. La fattibilità del trattamento con EBV in pazienti con enfisema grave omogeneo è stata inizialmente dimostrata Eberhardt e colleghi<sup>22</sup>, ma successivamente non è stato testato in un trial prospettico randomizzato. Precedentemente l'analisi combinata di due RCT<sup>23</sup> ha suggerito che la funzione polmonare ed il miglioramento della qualità della vita siano indipendenti dal grado di eterogeneità dell'enfisema.

Lo studio IMPACT (Improving Patient Outcomes by Selective Implantation of the Zephyr EBV) recentemente pubblicato, è il primo studio prospettico multicentrico, randomizzato controllato che ha valutato l'efficacia dell'utilizzo delle valvole endobronchiali in pazienti con enfisema omogeneo (differenza dell'enfisema tra lobo target e lobi omolaterali minore del 15%) ed assenza di ventilazione collaterale. Dei 93 pazienti con enfisema omogeneo ed assenza di CV, randomizzati per lo studio, 43 sono stati trattati con EBV mentre i restanti con terapia medica tradizionale. Il gruppo trattato ha mostrato dopo tre mesi un miglioramento statisticamente significativo del FEV1 ( $13,7 \pm 28,2\%$ ,  $p < 0,0002$ ) rispetto al valore basale nei confronti del gruppo di controllo, così come altre variabili (gruppo trattato vs gruppo controllo rispettivamente; SGRQ  $-8,63 \pm 11,25$  vs.  $1,01 \pm 9,36$  e 6MWD,  $22,63 \pm 66,63$  m vs  $-17,34 \pm 52,8$  m). Nel 97,2% dei soggetti trattati si è avuta una riduzione di volume nel lobo target. Il pneumotorace si è manifestato in 11 soggetti (25,6%)<sup>24</sup>.

Tali risultati mostrano un miglioramento funzionale, in pazienti esclusivamente con enfisema omogeneo, seppur in misura minore rispetto ai pazienti con enfisema eterogeneo. Il razionale fisiopatologico di questo studio si basa sui risultati di Fessler e Permutt<sup>25</sup> che hanno evidenziato come il singolo determinante del miglioramento della funzione polmonare dopo LVRS fosse il rapporto RV/TLC; questi autori ipotizzano che, poiché un aumento del volume residuo porta a riduzione del FEV1, allora il decremento del volume residuo mediante riduzione del volume polmonare potrebbe avere un sostanziale effetto sul FEV1; affermano anche che, la LVRS è maggiormente efficace con in soggetti con enfisema omogeneo ed iperinsufflazione significativa, vale a dire con rapporto RV/TLC uguale o superiore a 0,6. Nello studio IMPACT il valore basale medio del rapporto RV/TLC è di 0,68 ed il meccanismo di azione delle valvole in pazienti con enfisema omogeneo è in accordo con questa ipotesi. Gli autori hanno ipotizzato che, selezionando il lobo target in base agli score di distruzione dell'enfisema, alle differenze regionali di perfusione e l'assenza di ventilazione collaterale, il trattamento con EBV, si avvicina maggiormente alla rimozione di regioni con alto rapporto RV/TLC. Questo correla con il miglioramento della funzione polmonare in pazienti con enfisema omogeneo<sup>26</sup>. Gli autori concludono che sono necessari ulteriori studi per confermare l'utilità dell'algoritmo di selezione del lobo target, che è stato utilizzato in questo lavoro, poiché non esiste una definizione univoca di enfisema omogeneo.

Per concludere, la maggior parte degli studi che riguardano le EBV mostrano prevalentemente risultati a sei mesi (Tab. 1). Pertanto è auspicabile che in futuro vi siano ulteriori trials prospettici per valutare i benefici, rischi e gli effetti della metodica a lungo termine.

Tabella 1 – Follow up di alcuni studi su EBV.

Autori	N. pazienti	Follow up
Sciurba <i>et al.</i> 2010	220	6 mesi
Herth <i>et al.</i> 2012	44	6 mesi 12 mesi
Klooster <i>et al.</i> 2015	34	6 mesi
Davey <i>et al.</i> 2015	25	3 mesi

## Bibliografia

- Cooper J.D., Patterson G.A., Sundaresan R.S., Trulock E.P., Yusef R.D., Pohl M.S., Lefrak S.S. (1996) Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXII (5), 1319-1329; discussion 1329-1330.
- National Emphysema Treatment trial Research Group (2001) Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N England J Med* CCCXLV, 1075-1083.
- Toma T.P., Hopkinson N.S., Hillier J. *et al.* (2003) Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* CCCLXI (9361), 931-933.
- Gompelmann D., Eberhardt R., Herth F.J. (2013) Endoscopic lung volume reduction. A European perspective. *Ann Am Thorac Soc* X (6), 657-666.
- Valipour A., Shah P.L., Gesierich W., Eberhardt R., Snell G., Strange C., Barry R., Gupta A., Henne E., Bandyopadhyay S. *et al.* (2015) Patterns of emphysema heterogeneity. *Respiration* XC, 402-411.
- Cederlund K., Högberg S., Jorfeldt L., Larsen F., Norman M., Rasmussen E., Tylén U. (2003) Lung perfusion scintigraphy prior to lung volume reduction surgery. *Acta Radiol* XLIV (3), 246-251.
- Davey C., Zoumot Z., Jordan S., McNulty W.H., Carr D.H., Hind M.D., Hansell D.M., Rubens M.B., Banya W., Polkey M.I. *et al.* (2015) Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* CCCLXXXVI, 1066-1073.
- Klooster K., ten Hacken N.H.T., Hartman J.E., Kerstjens H.A.M., van Rikxoort E.M., Slebos D.J. (2015) Endobronchial valves for emphysema without interlobar collateral ventilation. *N Engl J Med* CCCLXXIII, 2325-2335.
- Venuta F., Anile M., Diso D., Carillo C., De Giacomo T., D'Andrilli A., Fraioli F., Rendina E.A., Coloni G.F. (2012) Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* XXXIX, 1084-1089.
- Eberhardt R., Gompelmann D., Schuhmann M., Heussel C.P., Herth F.J. (2012) Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* CXLII, 900-908.
- Hopkinson N.S., Kemp S.V., Toma T.P., Hansell D.M., Geddes D.M., Shah P.L., Polkey M.I. (2011) Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* XXXVII, 1346-1351.
- Mantri S., Macaraeg C., Shetty S. *et al.* (2009) Technical advances: measurement of collateral flow in the lung with a dedicated endobronchial catheter system. *J Bronchology Interv Pulmonol* XVI (2), 141-144.
- Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD (2017) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), <<http://goldcopd.org>>.

- 14 Sciruba F.C., Ernst A., Herth F.J.F., Strange C., Criner G.J., Marquette C.H., Kovitz K.L., Chiacchierini R.P., Goldin J., McLennan G. (2010) VENT Study Research Group. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* CCCLXIII, 1233-1244.
- 15 Herth F.J., Noppen M., Valipour A., Leroy S., Vergnon J.M., Ficker J.H. *et al.* (2012) Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* XXXIX, 1334-1342.
- 16 Herth F.J., Eberhardt R., Gompelmann D., Ficker J.H., Wagner M., Ek L., Schmidt B., Slebos D.J. (2013) Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* XLI, 302-308.
- 17 Gompelmann D., Eberhardt R., Slebos D.J., Brown M.S., Abtin F., Kim H.J., Holmes-Higgin D., Radhakrishnan S., Herth F.J., Goldin J. (2014) Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* XIX (4), 524-530. doi: 10.1111/resp.12253. Epub 2014 Feb 25.
- 18 Gesierich W., Samita K., Behr J. (2014) Determinin collateral ventilation during bronchoscopy: unanswered questions. *Thorax* LXIX, 289-290.
- 19 Koster T.D., van Rikxoort E.M., Huebner R.H., Doellinger F., Klooster K., Charbonnier J.P., Radhakrishnan S., Herth F.J., Slebos D.J. (2016) Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration* XCII (3), 150-157. doi: 10.1159/000448849.
- 20 Deslé G., Mal H., Dutau H., Bourdin A., Vergnon J.M., Pison C., Kessler R., Jounieaux V., Thiberville L., Leroy S. *et al.* (2016) REVOLENS Study Group. Lung volume reduction coil treatment vs usual care in patients with severe emphysema: the REVOLENS randomized clinical trial. *JAMA* CCCXV, 175-184.
- 21 Klooster K., Ten Hacken N.H., Franz I., Kerstjens H.A., van Rikxoort E.M., Slebos D.J. (2014) Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial. *Respiration* LXXXVIII, 116-125.
- 22 Eberhardt R., Heussel C.P., Kreuter M., Weinheimer O., Herth F.J. (2009) Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe homogeneous lung emphysema: a pilot study (article in German). *Dtsch Med Wochenschr* CXXXIV, 506-510.
- 23 Valipour A., Herth F.J., Burghuber O.C., Criner G., Vergnon J.M., Goldin J., Sciruba F., Ernst A. (2014) VENT Study Group. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* XLIII, 387-396.
- 24 Valopour A., Slebos D.J., Herth F., Darwiche K., Wagner M., Ficker J.H., Petermann C., Hubner R.H., Stanzel F., Eberhardt R. (2016) Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med* CXCIV (9), 1073-1082.
- 25 Fessler H.E., Permutt S. (1998) Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* CLVII, 715-722.
- 26 Valipour A., Kramer M.R., Stanzel F., Kempa A., Asadi S., Fruchter O., Eberhardt R., Herth F.J., Ingenito E.P. (2012) Physiological modeling of responses to upper versus lower lobe lung volume reduction in homogeneous emphysema. *Front Physiol* III, 387.



# Complicanze tardive della cannula tracheostomica in pazienti con gravi cerebrolesioni acquisite (GCA)

*Isabella Romagnoli, Francesco Gigliotti, Lorenzo Corbetta\**

## I. Introduzione

### I.1 La tracheotomia: inquadramento generale

La tracheotomia è una delle più frequenti procedure praticate in ambienti di area critica<sup>1</sup>. Consiste nel creare un'apertura temporanea della trachea sulla cute, normalmente fra il II e IV anello tracheale, finalizzata a permettere il passaggio di aria che garantisca un'adeguata ventilazione. Lo stoma viene mantenuto pervio dal posizionamento di una cannula e normalmente si richiude spontaneamente alla rimozione della stessa<sup>2</sup>.

Le indicazioni al confezionamento di una tracheotomia sono<sup>3</sup>:

- presenza di un'ostruzione alta delle vie respiratorie che impedisca il passaggio di aria a causa di un tumore o trauma o corpo estraneo o paralisi delle corde vocali;
- necessità rimozione delle secrezioni in caso di presenza di tosse inefficacie;
- prevenzione del danno delle prime vie aeree (erosioni con evoluzione cicatriziale, lesione corde vocali) da intubazione prolungata;
- possibilità di fornire una via aerea stabile in un paziente che richieda prolungata ventilazione meccanica;
- protezione delle vie aeree dalla inalazione in presenza di alterazioni della deglutizione e conseguente riduzione delle infezioni polmonari.

I vantaggi della tracheotomia rispetto all'intubazione sono legati alla minor necessità di sedazione, ad un maggior comfort riferito dai pazienti, ad una più rapida possibilità di parlare, a effetti sulla meccanica respiratoria (come la riduzione dello spazio morto e delle resistenze e quindi un minor lavoro respiratorio) che favoriscono un più rapido svezzamento dalla ventilazione ed una ridotta permanenza in ICU<sup>4</sup>.

\* Isabella Romagnoli e Francesco Gigliotti, U.O. di Pneumologia Riabilitativa, Fondazione Don Carlo Gnocchi IRCCS, Onlus Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

La tracheotomia è indicata generalmente dopo circa 10 giorni dall'intubazione, ma se le condizioni cliniche prevedono prolungata necessità di ventilazione, è indicata anche già dopo soli 3-4 giorni dall'intubazione<sup>4,5</sup>.

Poiché il ricorso alla tracheotomia è sempre più frequente e più del 60% dei pazienti<sup>6</sup> vengono dimessi dalla TI non ancora decannulati, emerge sempre di più la necessità di una corretta gestione della cannula tracheale da parte di figure diverse (intensivisti, pneumologi fisioterapisti logopedisti) nell'intento di raggiungere la decannulazione nel maggior numero possibile di casi e nel più breve tempo. Molti fattori intervengono nel processo di decannulazione, alcuni non sono modificabili come l'età del paziente, le comorbidità e talvolta la scarsa prognosi della patologia che ha determinato la necessità d'intubazione, ma sicuramente una corretta gestione della cannula può ridurre le complicanze e favorire una miglior prognosi.

## 1.2 Complicanze della tracheotomia

Le complicanze della tracheotomia vengono normalmente classificate come precoci e tardive.

Le *complicanze precoci*, intraoperatorie e nell'immediato post operatorio, sono generalmente legate al tipo di procedura. Sono utilizzate normalmente due tecniche per effettuare la tracheotomia: la tecnica chirurgica *open surgical*, praticata da chirurghi in sala operatoria e la tecnica percutanea *percutaneous technique*, oggi più frequentemente utilizzata, in quanto effettuata con tecniche minimamente invasive che consentono la procedura anche al letto del paziente. Nel corso degli anni tale tecnica si è arricchita e attualmente esistono sei procedure diverse di dilatazione percutanea<sup>7</sup>. Entrambe le tecniche hanno complicanze intraoperatorie come la lacerazione tracheale, lo pneumotorace, l'emorragia e la perdita delle vie aeree<sup>8</sup>. Tali complicanze precoci sembrano, da dati in letteratura<sup>9</sup>, più frequenti nella strategia percutanea, mentre l'infiammazione peristomale, le infezioni ed altre complicanze tardive come fistole e tracheomalacia, sono più frequenti nelle procedure chirurgiche<sup>10</sup>. Quest'ultime inoltre presentano lo svantaggio di dover provvedere al trasferimento del paziente critico in sala operatoria<sup>10</sup>. A tutt'oggi non c'è pieno accordo riguardo a quale procedura offra il maggior rapporto beneficio/rischio in pazienti critici<sup>9-11</sup>.

Le *complicanze tardive* possono presentarsi in oltre il 65% dei pazienti<sup>12-15</sup> e possono essere conseguenza della procedura chirurgica o percutanea, di una malgestione della cannula tracheostomica (scarsa igiene, ritardata sostituzione, non adeguata scelta del modello) o semplicemente legate alla presenza della cannula tracheale all'interno delle vie aeree che, agendo da corpo estraneo, può determinare un processo infiammatorio locale che può esitare in edema della mucosa o formazione di tessuto di granulazione soffice che può trasformarsi in fibrosi o determinare un danno per contatto sulla parete anteriore o posteriore. La cuffia stessa può essere responsabile di danno sulla parete perché la pressione eccessiva determina ischemia della mucosa. La mancata tenuta della cuffia è legata, invece, alla possibile inalazione e all'aumento del rischio di infezioni. Talvolta è difficile stabilire se la complicanza sia legata alla tracheotomia o alla precedente intubazione oro-tracheale o ad entrambe. Talvolta la complicazione a livello delle vie aeree è legata a fattori diversi ad esempio un reflusso gastroesofageo, o infezioni<sup>16</sup>.

Le complicanze tardive sono rappresentate da:

- granulomi;
- edema;
- stenosi tracheali;

- ostruzione della cannula da secrezioni;
- tracheomalacia;
- dislocazione della cannula tracheale;
- emorragie;
- fistole tracheoesofagee;
- infezioni stomali;
- danni da broncoaspirazione;
- effetti fisiologici della cannula.

Le complicanze più frequenti sono caratterizzate dalle *stenosi tracheali* e cioè un'anormale ostruzione del lume tracheale. La stenosi è spesso dovuta a formazione di tessuto di granulazione ed edema della mucosa che talvolta, in fasi più avanzate, possono esitare in fibrosi ed in vere e proprie stenosi cicatriziali. Comunemente le stenosi si ritrovano a livello dello stoma o sovrastomali, o a livello della cuffia, stenosi infrastomali o a livello dell'estremo distale della cannula, stenosi distali. Le *stenosi stomali* spesso sono conseguenza di infezioni batteriche e condriti che indeboliscono la parete anteriore e laterale della trachea più frequentemente legate alla procedura chirurgica piuttosto che alla procedura percutanea<sup>16-17</sup> o essere legate alla fenestrazione<sup>17-18</sup>. Moltissimi pazienti sviluppano tessuto di granulazione in regione peristomale che tuttavia determina stenosi significative che richiedono intervento solo nel 3-12% dei casi<sup>19</sup>. Il tessuto di granulazione è inizialmente soffice e vascolarizzato e può determinare sanguinamenti o ostruzione dello stoma alla sostituzione della cannula. Talvolta il tessuto di granulazione può interpersi sulla fenestrazione ed essere responsabile di difficoltoso svezamento dalla cannula. Col passare del tempo il tessuto di granulazione matura e diviene fibroso e coperto da uno strato epiteliale e la stenosi può divenire più serrata a livello dello stoma<sup>19</sup>.

Le *stenosi sovrastomali* sono frequentemente imputate a complicanze della procedura percutanea a seguito di danno determinato dal filo guida o del catetere guida sulla parete posteriore della trachea<sup>20</sup>, talvolta è legato all'ematoma della parete posteriore sempre legato alla procedura<sup>21</sup>. In alcuni casi l'utilizzo del dilatatore può danneggiare l'anello tracheale e determinarne una frattura che può invaginarsi e protrudere nel lume tracheale determinando stenosi<sup>22</sup>.

Le stenosi si verificano anche a livello della cuffia, *stenosi infrastomali*, legata al danno ischemico sulla mucosa. Questo si verifica quando la pressione della cuffia eccede la pressione di perfusione capillare. La prolungata ischemia determina ulcerazioni e lacerazioni con formazione di granulomi e condriti che possono esitare in una ostruzione fibrosa ad anello<sup>23-24</sup>.

Le stenosi possono verificarsi poi all'estremità distale, *stenosi distali*, della cannula tracheostomica. In base alla posizione della cannula, l'estremità distale può appoggiare sulla parete anteriore o posteriore della cannula e il risultante danno può determinare stenosi o formazione di fistole.

La diagnosi di stenosi nelle fasi precoci è legata soprattutto al sospetto per sintomi che possono essere aspecifici ad esempio tosse irritativa o difficoltà a espellere le secrezioni bronchiali. La difficoltà di svezamento dalla ventilazione o difficoltà di procedere alla decannulazione devono indirizzare sulla necessità di una valutazione fibrobroncoscopica per valutare la presenza di stenosi. Talvolta una dispnea non spiegata anche settimane o mesi dopo la decannulazione deve far pensare alla possibilità di una stenosi tracheale<sup>15</sup>. In questo caso una spirometria con esecuzione della curva flusso-volume ci può indirizzare verso la diagnosi. Nessun sintomo importante si può manifestare finché il lume si riduce del 50-75%<sup>13</sup>. Interessando pazienti già severamente compromessi, i sintomi possono non

rendersi evidenti finché non rappresentano un'emergenza con dispnea intensa, tirage e grave insufficienza respiratoria.

La *tracheomalacia* è una debolezza della trachea spesso legata ad un danno ischemico che provoca condrite, distruzione e necrosi del tessuto cartilagineo. Come conseguenza, durante l'espiazione la trachea tende a collassare. Questo può risultare in una limitazione al flusso aereo, intrappolamento d'aria e ristagno di secrezioni. Nel setting acuto la tracheomalacia può presentarsi anche come difficoltà di svezzamento dalla ventilazione o dispnea acuta<sup>25</sup>.

Le *fistole tracheoesofagee* sono rare complicanze che si manifestano in meno dell'1% dei pazienti, spesso legate ad appoggio della parte distale della cannula tracheale sulla parete posteriore o talvolta da una erosione della parete legata alla presenza della cuffia. La presenza di un sondino naso-gastrico può favorirne l'insorgenza. La fistola rappresenta una connessione fra parete tracheale ed esofagea. Le manifestazioni cliniche possono essere gravi, associate ad aspirazione di cibo, dispnea e distensione gastrica per passaggio di aria dalla trachea verso lo stomaco<sup>26</sup>.

Più raramente possono manifestarsi altre complicanze come *l'erosione dell'arteria innominata* che rappresenta una emergenza con mortalità prossima al 100%.

La presenza della cannula tracheostomica altera meccanismi fisiologici importanti come la funzione di barriera delle vie aeree, la deglutizione e la fonazione, escludendo il passaggio dell'aria nelle vie aeree superiori, che riduce la normale umidificazione e la sensibilità della laringe ed il riflesso epiglottico e, soprattutto se cuffiata, il normale innalzamento della laringe. Le alterazioni possono essere responsabili di rischio di inalazione con insorgenza di gravi infezioni. Anche la respirazione risulta alterata e sebbene la cannula presenti vantaggi rispetto al tubo tracheale, riduce il calibro delle vie aeree, aumentando la resistenza al flusso ed incrementando il lavoro respiratorio con incremento dello sforzo del diaframma, riduzione del volume corrente ed aumento della pressione positiva di fine espiazione intrinseca<sup>27-28</sup>.

### 1.3 Approccio terapeutico

L'approccio terapeutico alle complicanze non è supportato da studi randomizzati. In pazienti con granulomi o stenosi importanti, il trattamento di scelta è l'escissione con ND-Yag laser<sup>30</sup>. Dopo l'escissione il granuloma può riformarsi, in tali casi, se la procedura con laser non può essere ripetuta, possono essere indicati l'utilizzo di stent tracheale o l'intervento chirurgico<sup>31</sup>.

La scelta di trattamento nella broncomalacia dipende dalla severità del quadro. Nei casi lievi può essere del tutto conservativo. Nel caso di broncomalacia severa l'approccio migliore è il posizionamento di uno stent che riduca il collasso espiratorio<sup>32</sup>.

Il trattamento delle fistole prevede l'impianto di un doppio stent in trachea ed esofago. Se il paziente può sostenere un intervento chirurgico la riparazione chirurgica è l'intervento di scelta<sup>26,33,34</sup>.

Il trattamento migliore è tuttavia l'identificazione dei possibili fattori di rischio e la prevenzione di quelli modificabili. In questo contesto la corretta gestione della tracheotomia e della cannula tracheostomica riveste un ruolo fondamentale.

## 2. Scopo dello studio

La cannula tracheostomica presenta indubbi vantaggi rispetto al tubo endotracheale nella fase acuta, riducendo la sedazione, lo spazio morto, le resistenze respiratorie, e di

conseguenza il lavoro respiratorio, rendendo più facile lo svezzamento dalla ventilazione. Favorisce inoltre un maggior controllo del rischio di inalazione. Tuttavia la permanenza in sede della cannula tracheostomica nella fase post-acuta e riabilitativa altera meccanismi fisiologici e genera numerose complicanze la cui gestione è fondamentale per l'evoluzione clinica della malattia e la possibilità di svezzamento.

Lo studio vuole valutare, in pazienti con GCA, ricoverati in unità di riabilitazione intensiva, le complicanze tardive, i possibili fattori di rischio, il trattamento e le conseguenze sul processo di decannulazione.

### 3. Materiali e metodi

Studio retrospettivo osservazionale che valuta 196 pazienti affetti da grave cerebrolazione acquisita definita come un danno cerebrale, dovuto a trauma cranioencefalico o ad altre cause (anossia cerebrale, ischemia o emorragia), tale da determinare una condizione di coma con GCS  $\leq 8$  per più di 24 ore, e menomazioni sensomotorie, cognitive o comportamentali, che comportano disabilità grave. I pazienti, ricoverati in unità di riabilitazione ad elevata intensità dal settembre 2012 all'ottobre 2016 provenivano da reparti di terapia intensiva dove a seguito della patologia di cui erano affetti, erano stati sottoposti ad intubazione orotracheale e successivamente a tracheotomia e ventilazione assistita. Al momento del trasferimento i pazienti erano tracheostomizzati, svezzati dalla ventilazione invasiva o sottoposti a cicli di ventilazione invasiva, stabili dal punto di vista emodinamico, non più sedati. Il trattamento di riabilitazione intensiva prevedeva un programma multidisciplinare di tipo neuromotorio, logopedico e respiratorio e prevedeva fra l'altro l'applicazione del protocollo di svezzamento condiviso proposto dalla SIMFER<sup>35,36</sup>.

La tabella 1 mostra le caratteristiche antropometriche dei pazienti ricoverati, la patologia che aveva determinato il ricovero in terapia intensiva e la Glasgow coma scale (GCS) all'ingresso. La tabella comprende anche i giorni di ricovero dall'esordio dello stato di coma e i giorni di permanenza della cannula tracheostomica al momento del ricovero in riabilitazione.

Tabella 1 – Caratteristiche antropometriche e cliniche.

<b>Caratteristiche</b>	
Pazienti	196
Sesso M/F	125/71
Età (anni)	62 $\pm$ 14
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23 $\pm$ 3,4
Post traumatici	59 (30%)
Post-anossici	36 (18%)
Vascolari	98 (50%)
Altro	3 (2%)
<hr/>	
Giorni da esordio coma	68 $\pm$ 89
Giorni da tracheotomia a ricovero	55 $\pm$ 72
<hr/>	
GCS ingresso	9 $\pm$ 3

Note: I dati sono espressi come media  $\pm$  DS, e come numero e valore percentuale

I dati fibrobroncoscopici e le caratteristiche delle cannule indicati nei risultati si riferiscono alla valutazione delle complicanze al primo cambio cannula dopo il trasferimento dalla TI. L'evoluzione della complicanza è stata monitorata con FBS successive per valutazione o ulteriore cambio cannula.

### 3.1 Analisi statistica

I test utilizzati sono il Test T di Student per confronto di medie per dati non appaiati, il test del chi quadrato per confronto di due proporzioni o percentuali e l'analisi statistica multivariata 'regressione logistica' per individuare fra più variabili indipendenti quella a più valore esplicativo.

### 4. Risultati

La tabella 2 mostra le caratteristiche delle cannule (diametro, modello della cannula, cuffia) con le quali i pazienti provenivano dalla TI ed il tipo di tracheotomia praticata. Nel 93% dei casi era stata praticata una tracheotomia percutanea (la maggior parte secondo Ciaglia) nel restante 7% la tracheotomia era chirurgica. Tutte le cannule erano cuffiate, nel 59% dei casi erano fenestrate e nel 41% dei casi non fenestrate.

Tabella 2 – Caratteristiche cannule.

Caratteristiche	
Tipo di tracheotomia	
Chirurgica	7%
Percutanea	93%
Diametro	8 ± 1,5
Modello cannula	
Rusch	65%
Portex	18%
Shiley	14%
Flangia variabile	2%
Cook	1%
Fenestrate	102 (59%)
Non fenestrate	70 (41%)
Cuffia	100%
Aspirazione sovracuffia	4%

Note: I dati sono espressi come media ± DS e come numero e valore percentuale.

La figura 1 mostra il numero e la percentuale delle complicanze evidenziate al primo cambio cannula. La complicanza più frequente è rappresentata dalla presenza di granulomi (121 pazienti-62% dei casi). I granulomi di aspetto prevalentemente soffice, spesso vascolarizzati, talvolta polilobati sono localizzati prevalentemente in sede peristomale sovracannula sulla parete anterolaterale. Le stenosi tracheali, causate da granulomi ed edema, sono presenti nel 44% dei pazienti. La malacia era presente in 30 pazienti pari al 15%, la rottura di un anello tracheale nell'8% dei casi. Gli 86 pazienti che presentano stenosi (44% del totale) presentano per il 43% stenosi < 30% e per il 28% e 29% stenosi comprese fra 30-50% e > 50% rispettivamente (Fig. 2 pannello a sinistra). I pannelli a de-

stra della figura 14.2 mostrano il contributo dei granulomi e dell'edema alla stenosi. In entrambi i casi il contributo a stenosi da moderate a gravi (> 30 e > 50%) è pari al 27% e 34% rispettivamente.

Figura 1 – Complicanze della cannula tracheostomica evidenziate al primo cambio-cannula nei 196 pazienti e loro percentuale rispetto al totale.

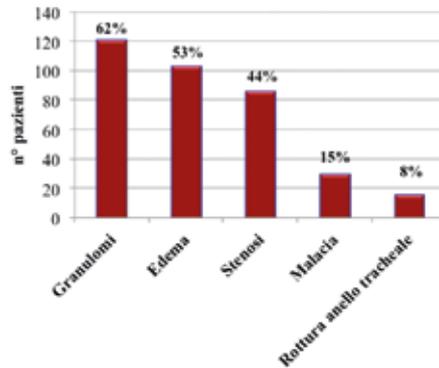
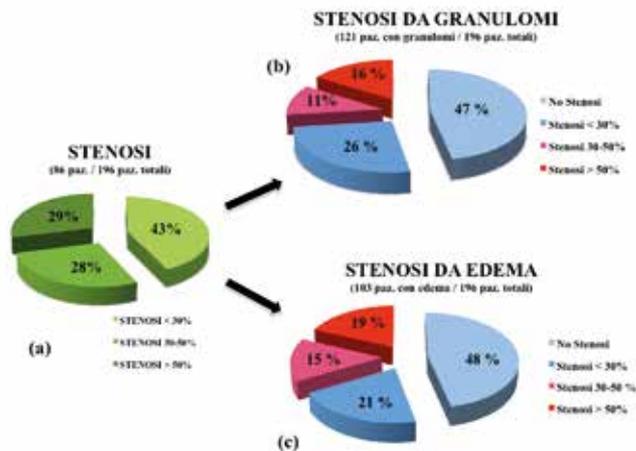


Figura 2 – (a) Distribuzione percentuale in base alla gravità della stenosi rilevata in 86 dei 196 pazienti totali. (b) Distribuzione del grado di stenosi da granulomi rilevata in 121 dei 196 pazienti totali. (c) Distribuzione del grado di stenosi da edema rilevata in 103 dei 196 pazienti totali.



Cercando di evidenziare i fattori di rischio che favoriscono le complicanze è emersa una correlazione significativa fra granulomi e presenza di cannula fenestrata ( $p < 0,03$ ) (Fig. 3). L'analisi multivariata con variabile dipendente i granulomi e variabili indipendenti età del paziente, GCS, giorni dalla tracheotomia e presenza di cannula fenestrata, ha estratto come principale fattore le cannule fenestate ( $p < 0,04$ ). Nessuna correlazione è stata osservata invece con età del paziente, patologia di base, gravità del coma, tipo di cannula e diametro.

La figura 4 mostra l'evoluzione delle complicanze con protocollo di svezzamento che preveda la corretta gestione della cannula tracheostomica. In occasione del primo cambio cannula i pazienti sono stati trattati con sostituzione con cannula non fenestrata, quando possibile con riduzione del calibro ed in caso di edema con stenosi > 40% con l'aggiunta di terapia corticosteroidica e/o antiacida, associate a trattamento riabilitativo. Effettuavano poi successive rivalutazioni fibrobroncoscopiche. La presenza di tali complicanze opportunamente gestita non ha aumentato i tempi del processo di decannulazione (in media  $69 \pm 14$  giorni nei pazienti con complicanze e  $54 \pm 6$  giorni nei pazienti senza complicanze  $p > 0,05$ ) né la mancata decannulazione (avvenuta solo in 10 pazienti, 5%, a causa di malacia associata anche a mancanza di criteri clinici per la decannulazione).

Figura 3 – Distribuzione numerica e percentuale dei pazienti che sviluppano o non sviluppano granulomi in relazione al tipo di cannula, fenestrata o non fenestrata. Il test del chi quadro dimostra una correlazione statisticamente significativa fra lo sviluppo di granulomi e cannule fenestate.

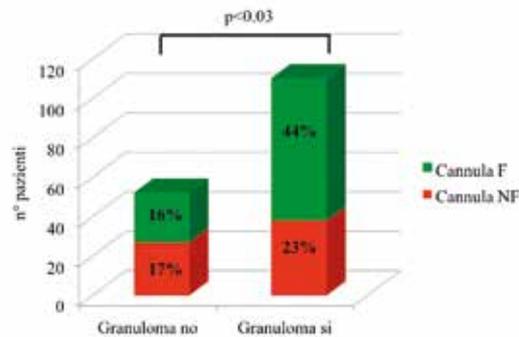
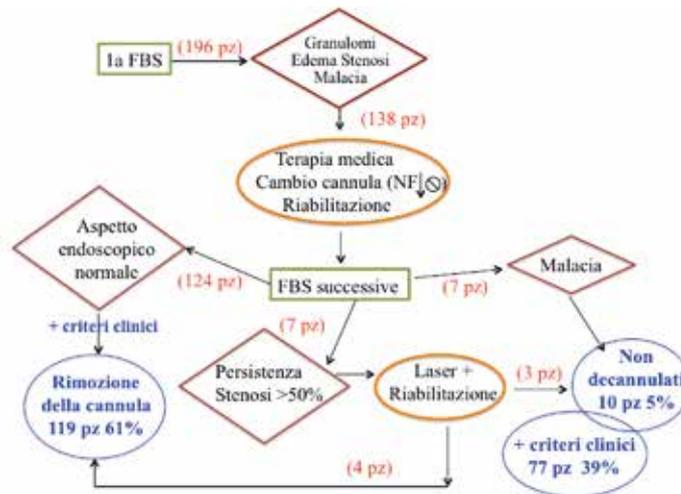


Figura 4 – Flow chart che mostra l'evoluzione delle complicanze della cannula tracheostomica secondo specifiche modalità di gestione dello svezzamento.



## 5. Discussione

Il sempre più frequente ricorso alla cannula tracheostomica in pazienti critici rende necessario un attento monitoraggio delle complicanze ed un'accurata prevenzione dei fattori di rischio per il raggiungimento dell'obiettivo della decannulazione. Molti fattori di rischio sono stati associati all'insorgenza di complicanze ed in particolare alla formazione di granulomi e stenosi, fra questi: età del paziente, grado di coma, tipo di tecnica tracheostomica, tempo di permanenza della cannula, cannule di diametro troppo grande ed eccessivo movimento del tubo che crea irritazione meccanica sulla mucosa<sup>13</sup>. Alcuni di questi fattori non sono modificabili (età, grado di coma ecc.) mentre è di fondamentale importanza poter agire sulla corretta gestione della cannula tracheostomica.

La prevenzione delle complicanze inizia da una scelta corretta del tipo di tecnica tracheostomica. I dati della letteratura sono contrastanti nello stabilire quale delle due tecniche, chirurgica o percutanea, possa offrire maggiori vantaggi<sup>7,8,10</sup>. Nel nostro caso la prevalenza netta di tecniche percutanee (93%) rispetto alle chirurgiche e la mancanza di dati per tutti i pazienti non ci ha permesso di poter stabilire alcuna relazione fra complicanze e tipo di intervento, anche se la prevalenza di granulomi a livello peristomale e alcuni casi di rottura dell'anello tracheale potrebbero essere in parte legati alla tecnica scelta.

I nostri dati sull'incidenza delle complicanze in pazienti con GCA ricoverati in Riabilitazione Intensiva, ha evidenziato, alla prima valutazione fibrobroncoscopica, i granulomi come la più frequente complicanza a lungo termine, responsabile, insieme all'edema, del 44% di casi di stenosi (questo in accordo con i dati della letteratura<sup>17</sup>). Sia i granulomi che le stenosi hanno una incidenza molto alta del 62% e 55% ma come è evidente dalla figura 2, l'entità della stenosi che essi determinano è modesta e solo nel 27% per i granulomi e nel 34% dell'edema è significativa e superiore al 30%.

Pochi case report<sup>17,18</sup> indicano la relazione fra granulomi e presenza di cannule fenestrate. Tuttavia è frequente il riscontro di utilizzo di cannule fenestrate (59% nella nostra casistica) nella fase post-acuta al momento del trasferimento in riabilitazione. Tale scelta di fatto presenta dei vantaggi, come la riduzione della resistenza al flusso ed il ridotto lavoro respiratorio, il mantenimento, attraverso il passaggio dell'aria, della sensibilità delle vie aeree superiori, il miglioramento della compliance del paziente con possibilità di parlare, riduzione ansia/depressione<sup>27,28,37,38</sup>. Cercando di evidenziare i fattori di rischio, i nostri dati (Fig. 3) hanno mostrato una significativa correlazione fra presenza di cannula fenestrata e granuloma ( $p < 0,03$ ). Dall'inserimento di più fattori di rischio riportati dalla letteratura (età, grado di coma, tempo di permanenza della tracheostomia e cannule fenestrate e non fenestrate) in un'analisi multivariata, la cannula fenestrata rappresenta l'unico fattore statisticamente significativo. Questo dato rappresenta un'ulteriore conferma dell'importanza della accuratezza e del timing nella scelta della cannula tracheostomica nelle varie fasi del processo di decannulazione.

Nel nostro centro il processo di gestione della cannula già all'inizio del ricovero con la sostituzione con cannula non fenestrata e, se possibile, la riduzione di diametro della cannula (se le dimensioni anatomiche e la presenza di secrezioni ci consentono) associato al trattamento riabilitativo, ha portato ad una risoluzione non invasiva di molte complicanze. Solo 7 pazienti hanno presentato la persistenza di un granuloma ed edema determinanti una stenosi superiore al 50% che ha richiesto trattamento con laser. Dopo il trattamento 4 di questi pazienti hanno raggiunto lo svezzamento. Solo in 10 pazienti il motivo della non decannulazione è legato a complicanze della cannula tracheostomica ma associate a mancati criteri clinici di decannulazione. Questo avvalorava le già presenti

evidenze<sup>38</sup> che un approccio multidisciplinare alla cura della tracheotomia porta ad una diminuita morbilità con ridotti tempi di decannulazione<sup>39</sup>.

In conclusione i nostri dati indicano i) un'alta percentuale di complicanze (granulomi ed edema) in pazienti con GCA anche se non gravi; ii) una relazione dei granulomi con la presenza di cannula fenestrata; iii) l'accuratezza ed il timing nella scelta della cannula tracheostomica nelle varie fasi del processo di decannulazione limita le complicanze e favorisce il processo di decannulazione senza ritardare i tempi rispetto ai pazienti non complicati.

## Bibliografia

1. Kollef M.H. *et al.* (1999) Clinical predictors and outcomes for patients requiring tracheostomy in the intensive care unit. *Crit Care Med* XXVII (9), 1714-1720.
2. Intensive Care Society Standards (2014) Standards for the care of adult patients with a temporary tracheostomy: standards and guidelines. London Council of the intensive care society.
3. Durbin C.G. Jr. (2010) Tracheostomy: why, when, and how? *Respir Care* LV, 1056-1068.
4. Hosokawa K. *et al.* (2015) Timing of tracheotomy in ICU patients: a systematic review of randomized controlled trials. *Crit Care* IV (19), 424.
5. Keeping A. (2016) Early versus late tracheostomy for critically ill patients: A clinical evidence synopsis of a recent Cochrane Review. *Can J Respir Ther* LII (1), 27-28.
6. Marchese S. *et al.* (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* CIV, 749-753.
7. Putensen C. *et al.* (2014) Percutaneous and surgical tracheostomy in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Crit Care* XVIII (6), 544.
8. Johnson-Obaseki S. (2016) Complication rates of open surgical versus percutaneous tracheostomy in critically ill patients. *Laryngoscope* CXXVI (11), 2459-2467.
9. Durbin C.G. Jr. (2005) Early complications of tracheostomy. *Respir Care* L (4), 511-515.
10. Melloni G. *et al.* (2002) Surgical tracheostomy versus percutaneous dilatational tracheostomy. A prospective-randomized study with long-term follow-up. *J Cardiovasc Surg* XLIII (1), 113-121.
11. Delaney A. (2006) Percutaneous dilatational tracheostomy versus surgical tracheostomy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* X (2), R55.
12. Heffner J.E. *et al.* (1986) Tracheostomy in the intensive care unit. Part 2: Complications. *Chest* XC (3), 430-436.
13. Sue R.D., Susanto I. (2003) Long-term complications of artificial airways. *Clin Chest Med* XXIV (3), 457-471.
14. Wood D.E., Mathisen D.J. (1991) Late complications of tracheotomy. *Clin Chest Med* XII (3), 597-609.
15. Epstein S.K. (2005) Late complication of tracheostomy *Respir Care* L (4), 542-549.
16. Dulguerov P. *et al.* (1999) Percutaneous or surgical tracheostomy: a meta-analysis. *Crit Care Med* XXVII (8), 1617-1625.
17. Stauffer J.L. *et al.* (1981) Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy: a prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* LXX (1), 65-76.
18. Siddharth P., Mazzarella L. (2006) Granuloma associated with fenestrated tracheostomy tubes. *Am J Surg* CL (2), 279-280.
19. Streitz J.M. Jr., Shapshay S.M. (1991) Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation. *Surg Clin North Am* LXXI (6), 1211-1230.

20. Benjamin B., Kertesz T. (1999) Obstructive suprastomal granulation tissue following percutaneous tracheostomy. *Anaesth Intensive Care* XXVII (6), 596-600.
21. Trotter S.J. *et al.* (1999) Posterior tracheal wall perforation during percutaneous dilational tracheostomy: an investigation into its mechanism and prevention. *Chest* CXV (5), 1383-1389.
22. Polderman K.H. *et al.* (2003) Percutaneous dilatational tracheostomy in the ICU: optimal organization, low complication rates, and description of a new complication. *Chest* CXXIII (5), 1595-1602.
23. Bernhard W.N. *et al.* (1982) Cuffed tracheal tubes-physical and behavioral characteristics. *Anesth Analg* LXI (1), 36-41.
24. Keller C. *et al.* (2002) The influence of cuff volume and anatomic location on pharyngeal, esophageal, and tracheal mucosal pressures with the esophageal tracheal combitube. *Anesthesiology* XCVI (5), 1074-1077.
25. Kugler C., Stanzel F. (2014) Tracheomalacia. *Thorac Surg Clin* XXIV (1), 51-58.
26. Dartevelle P., Macchiarini P. (1996) Management of acquired tracheoesophageal fistula. *Chest Surg Clin North Am* VI (4), 819-836.
27. Valentini I. *et al.* (2012) Different tracheotomy tube diameters influence diaphragmatic effort and indices of weanability in difficult to wean patients. *Respir Care* LVII, 2012-2018.
28. Criner G. *et al.* (1987) Respiratory muscle dysfunction secondary to tracheostomy tube placement. *Chest* XCI, 139-141.
29. Brichet A. *et al.* (1999) Multidisciplinary approach to management of postintubation tracheal stenosis. *Eur Respir J* XIII (4), 888-893.
30. Shapshay S.M. *et al.* (1987) Endoscopic treatment of subglottic and tracheal stenosis by radial laser incision and dilation. *Ann Otol Rhinol Laryngol* XCVI (6), 661-664.
31. Mehta A.C. *et al.* (1995) Endoscopic management of benign airway stenosis. *Clin Chest Med* XVI (3), 401-413.
32. Feist J.H. *et al.* (1975) Acquired tracheomalacia: etiology and differential diagnosis. *Chest* LXVIII (3), 340-345.
33. Albes J.M. *et al.* (1994). Bifurcate tracheal stent with foam cuff for tracheo-esophageal fistula: utilization of reconstruction modes of spiral computed tomography. *Thorac Cardiovasc Surg* XLII (6), 367-369.
34. Macchiarini P. *et al.* (2000) Evaluation and outcome of different surgical techniques for postintubation tracheoesophageal fistulas. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXIX (2), 268-276.
35. Bargellesi S. *et al.* (2013) La gestione della cannula tracheostomica nelle persone con GCA: consenso a un protocollo condiviso. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa-MR* XXVII (1), 9-16.
36. Bargellesi S. (2013) Dichiarazione di consenso: gestione della cannula tracheostomica negli adulti e nei bambini. *Giornale Italiano di Medicina Riabilitativa* XXVII (1), 17-22.
37. Hess D.R. (2014) Tracheostomy tubes. *Respir Care* LIX (6), 956-973.
38. Mitchell R.B. (2012) Clinical consensus Statement. *Tracheostomy care Otolaryngology-Head and Neck Surg* CXLVIII (1), 6-20.
39. Garubba M. (2009). Multidisciplinary care for tracheostomy patients: a systematic review. *Critic Care* XIII, R177.



# Conventional TBNA staging in non-small cell lung cancer: sensitivity and accuracy in a 'spoke' non academic hospital

*Antonio Sanna, Lorenzo Corbetta\**

## **I. Introduction**

Correct assessment of the mediastinal lymph node status in potentially surgical non-small cell lung carcinoma (NSCLC) is mandatory, as the treatment options and prognosis differ significantly by stage. Patients with stage IA, IB, IIA and IIB disease can benefit from surgical resection, some patients with stage IIIA meet the criteria for surgery, while patients with stage IIIB and IV disease never meet them<sup>1</sup>. Several non-invasive imaging studies and invasive tests are available with different sensitivity and accuracy if used either alone or in combination<sup>2</sup>. Blind or unguided transbronchial needle aspiration (TBNA), usually referred to as conventional TBNA (cTBNA), is a minimally invasive bronchoscopic technique that is cost-effective and safe for diagnosing mediastinal and hilar adenopathies in patients with lung cancer<sup>3-4</sup>. It is reported that it is feasible to obtain adequate specimens via TBNA in approximately 80% to 90% of cases and the overall median sensitivity is 78%, with values ranging from 14% to 100%<sup>2</sup>. The great variability in the results is related to endoscopist skill<sup>5</sup>, adenopathy characteristics and their location<sup>6-8</sup>, type of needle used<sup>3-4, 9</sup>, needle passage number<sup>10-11</sup>, aetiology of mediastinal adenopathies<sup>12</sup>, and/or use of ultrasound-guided TBNA for adenopathy detection<sup>14</sup>. In recent years, based on an endoscopic ultrasound guide, ultrasound-guided needle aspiration (EBUS-TBNA and EUS-FNA) has been developed, allowing both needle visualisation while crossing the bronchial or oesophageal wall and sampling of the mediastinal structure<sup>15-16</sup>. EBUS-TBNA and EUS-FNA either alone or in combination show sensitivity of approximately 90%<sup>2</sup> independently of the size and location of the sampled lymph nodes<sup>17-18</sup>. In direct comparison with surgical staging (mediastinoscopy, mediastinotomy, video-assisted thoracoscopic surgery), needle techniques have emerged as the best first diagnostic tools to obtain tis-

\* Antonio Sanna, Azienda USL Toscana Centro, UO di Pneumologia, Ospedale San Jacopo, Pistoia. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

sue and to better define the mediastinal lymph node status in subjects with lung cancer<sup>2</sup>. Although ultrasound-guided needle aspiration is considered the best non surgical tool in the staging of NSCLC, some pneumology units are not still equipped with EBUS-TBNA and EUS-FNA. In a health model such as hub and spoke, it appears to be usual that only the hub hospital can provide the staging with ultrasound-guided needle aspiration. The aim of our study was to assess the sensitivity and accuracy of cTBNA staging in NSCLC in a spoke non-academic hospital.

## 2. Material and Methods

A retrospective review of cTBNA mediastinal staging procedures for NSCLC performed at the Pneumology Unit of San Jacopo Hospital, Pistoia, Italy, between March 2013 and October 2016 was carried out. San Jacopo Hospital is a public non-academic hospital that serves 292,000 people. About 400 bronchoscopies, without the support of rapid on-site examination (ROSE), are performed annually. The data of patients with a lung cancer diagnosis was extracted from the archive of the multidisciplinary oncology team at our hospital. Patients were included in the study when all of the following inclusion criteria were met: they had a pathologic diagnosis of NSCLC achieved with bronchial biopsy or cTBNA; they had clinical staging (cTNM) by means of a contrast enhancement computed tomography (CT) scan and positron emission tomography (PET) and cTBNA. Subjects addressed to surgical lung resection had pathologic staging (pTNM). cTBNA was performed by four endoscopists during a standard flexible bronchoscopy under local anaesthesia with a Boston Scientific eXcelon™ 21-gauge cytology needle. The usual patient preparation for cTBNA for all bronchoscopies was performed in the hospital. The potential risks of the endoscopic techniques were explained to each patient, who provided informed consent. Some patients underwent conscious sedation with intravenous midazolam (usually 2.5 mg). A bronchoscopy was performed transnasally or through the mouth using 2% lidocaine as local anaesthesia with the patient in the supine decubitus position. cTBNA of selected mediastinal adenopathy stations was performed before bronchial tree exploration, avoiding bronchoscopic aspiration or contamination with secretions as far as possible. The insertion point was determined after a careful analysis of thoracic CT (adenopathies with a size greater than 10 mm on their short axis in the 4R or 7 station) and following previous recommendations by other authors<sup>3-4</sup>. cTBNA was carried out at the most accessible and largest adenopathy in one or both stations. After the removal of the needle, the specimen was collected on clean glass slides, fixed with isopropyl alcohol, and sent to the laboratory for cytological analysis. All samples with neoplastic cells or lymphoid cellularity were considered adequate samples. Samples without any lymphoid cellularity were considered non-adequate samples. The diagnosis of NSCLC was made according to standard criteria based on the cytology for samples obtained with cTBNA and on the histology for fibre-optic bronchial biopsy and for lung tissue and lymph nodes obtained with surgical lung resection<sup>19</sup>. cTBNA positives for NSCLC were the true positives (TP); cTBNA and surgical linfoadenectomy negatives for NSCLC were the true negatives (TN); cTBNA negatives for NSCLC and surgical linfoadenectomy positives for NSCLC were the false negatives (FN). The reference for the FN was therefore the pTNM obtained in the 46 treated with lung surgical resection. Numeric variables are reported as mean and range. The sensitivity of cTBNA was calculated as true positive/true positive + false negative; the diagnostic accuracy was calculated as true positive + true negative/true positive + false positive + true negative + false negative.

### 3. Results

The data of 662 patients with a diagnosis of lung cancer was extracted from the archive of the multidisciplinary oncology team at our hospital. Of these, 86 (63 males and 23 females) met the inclusion criteria. The mean age of the patients was 64.6 (50-76) years. All had a diagnosis of NSCLC (68 adenocarcinoma, 16 squamous cell carcinoma, 2 carcinoid). Seventy-five cTBNA were performed in one site (70 in 7 station, five in 4R station) and eleven in two sites (ten in 7 and 4R stations, one in 7 and 10L stations). The overall number of cTBNA specimens was 96; 85 (88%) were adequate and 11 (12%) were non-adequate. The needle passage number varied from one to four. The mean smallest axis diameter of the sampled adenopathies was 19.6 (11-40) mm. Based on clinical TNM, 46 patients had stage IA, IB, IIA and IIB disease. They were addressed to surgical lung resection; for one of them the pTNM was IIIA and for another it was IIIB. The overall sensitivity and accuracy of cTBNA were 67% and 77% respectively. Minor self-resolving bleeding occurred frequently at the puncture site. In one patient, a self-resolving pneumothorax occurred.

### 4. Discussion

We studied the sensitivity and accuracy of cTBNA mediastinal staging in NSCLC performed without the support of ROSE. We found that 85 (88%) cTBNA samples were adequate. The overall sensitivity and accuracy were 67% and 77% respectively. Our results are in line with those reported previously<sup>2</sup> in terms of sample adequacy (ranging from 80% to 90%) and show lower value than the overall median sensitivity (78%). Several authors have evaluated the sensitivity and accuracy of cTBNA. Patelli *et al.*<sup>7</sup> reported their experience in the staging of N2 disease due to NSCLC in 183 patients studied retrospectively. One hundred and fifty-five (80%) of the 194 obtained specimens were considered adequate; 127 of them showed malignancy. The overall sensitivity and accuracy of the cTBNA procedure were 67% and 69% respectively. The sensitivity and accuracy were significantly lower for the 4L station (52% and 58% respectively) than for the 4R (84% and 86% respectively) and 7 stations (79% and 81% respectively). Fernández-Villar *et al.*<sup>20</sup> assessed prospectively the sensitivity and accuracy of cTBNA of adenopathies performed in 508 subjects with lung cancer or non-malignant diseases. cTBNA was performed on subcarinal, right and left paratracheal, precarinal, retrocarinal and hilar lymph nodes, with adequate samples obtained for 439 patients. In NSCLC, the sensitivity and accuracy were 69% and 69.3% respectively. Ramieri *et al.*<sup>21</sup> evaluated retrospectively 273 patients investigated for lung cancer or other metastatic malignant diseases over a period of ten years (2005-2015). cTBNA was performed in nodal stations 7, 11, 10R, 10L and 3A. One hundred and fifty-eight (58%) specimens were considered adequate (specimen containing at least a few lymphocytes) for cancer diagnosis. Considering only the adequate specimens, the sensitivity and accuracy of cTBNA observed during the period 2005-2011 were 68% and 72% respectively; during the period 2012-2015, they were 86% and 89% respectively. The best diagnostic yield during the second period was associated with the improved skill of the bronchoscopist and the presence of a pathologist for ROSE of the specimens. We obtained a higher percentage of adequate samples than some other researchers<sup>7,21</sup>. Patelli *et al.* considered adequate specimens as having at least 30% of the cellularity composed by lymphocytes<sup>7</sup>. Our less rigorous criteria (absence or presence of lymphocytes) may explain our higher value even if we were not supported by a pathologist for ROSE. The criteria chosen by Ramieri *et al.*<sup>21</sup>, specimen is adequate if containing at least a few lym-

phocytes, are similar to those of our laboratory. Their results in terms of specimen adequacy are much lower than those (ranging 80% to 90%) reported previously<sup>2</sup>. They do not give the reasons, however. The support of a pathologist on site only during the 2011-2015 period may account at least in part for this. Endoscopist skill<sup>5</sup>, adenopathy characteristics and their location<sup>6-8</sup>, type of needle used<sup>3-4,9</sup>, passage number<sup>10-11</sup>, aetiology of mediastinal adenopathies<sup>12</sup>, and/or use of ultrasound-guided TBNA for adenopathy detection<sup>14</sup> account for the great variability (sensitivity ranging from 14% to 100%) in the results of cTBNA<sup>2</sup>. Patelli *et al.*<sup>7</sup> and Fernandez-Villar *et al.*<sup>20</sup> had the support of a pathologist on site; Ramieri *et al.*<sup>21</sup> had a pathologist on site only during the 2011-2015 period. Patelli *et al.* also sampled lymph node station 4L, with the sensitivity and accuracy significantly lower than those obtained for stations 4R and 7. Fernandez-Villar *et al.*<sup>20</sup> and Ramieri *et al.*<sup>21</sup> performed cTBNA for hilar and mediastinal lymph node stations other than 4L, 4R and 7. In our study, 46 patients (53% of the 86 patients we studied) had a surgical confirmation of malignancy involvement of the 4R and 7 lymph node stations studied previously with cTBNA. Differences in methodology may account for the different values for sensitivity and accuracy that we found. It is accepted that EBUS-TBNA and EUS-FNA either alone or in combination show sensitivity of approximately 90%<sup>2</sup> independently of the size and location of the sampled lymph nodes<sup>17-18</sup>. It is likely that ultrasound-guided TBNA would allow more accurate mediastinal staging and offer a different treatment option for the two patients with a pTNM of IIIA and IIIB respectively.

## 5. Conclusions

The sensitivity and accuracy of cTBNA mediastinal staging in NSCLC we found can be improved with the improvement of the skill of the endoscopist and than with the use of ultrasound-guided TBNA. The methodology we have described for the study of mediastinal adenopathy seems to be the most widespread in the pneumology units. In a health model such as hub and spoke, TBNA could be provided as a first level staging procedure in presence of enlarged lymph nodes showed by a CT scan. Differently EBUS TBNA is mandatory for systematic staging and could be provided in a spoke non-academic hospital with a large number of patients.

## References

- 1 Detterbeck F.C. *et al.* (2013) The Stage Classification 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), e191S-e210S.
- 2 Silvestri G.A. (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* CXLIII (5) (Suppl), e211S-e250S.
- 3 Dasgupta A. (1999) Transbronchial needle aspiration. An underused diagnostic technique. *Clin Chest Med* XX, 39-51.
- 4 Wang K.P. *et al.* (2004) Transbronchial needle aspiration for cytology and histology specimens. In: Flexible Bronchoscopy 2nd edition. Edited by: Wang K.P., Metha A., Turner J.F. Cambridge: Blackwell Publishing, 117-137.
- 5 Rodríguez de Castro F. *et al.* (1997) Relevance of training in transbronchial fineneedle aspiration technique. *Chest* CXI, 103-105.

- 6 Harrow E.M. *et al.* (2000) The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* CLXI, 601-607.
- 7 Patelli M. *et al.* (2003) Role of fiberoptic transbronchial aspiration in the staging of N2 disease due to non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* LXXIII, 407-411.
- 8 Fernández-Villar A. *et al.* (2005) Transbronchial needle aspiration of diseased mediastinal lymph nodes: predictors of positive findings. *Arch Bronconeumol* XLI, 434-438.
- 9 Stratakos G. *et al.* (2008) Exclusive diagnostic contribution of the histology specimens obtained by 19-gauge transbronchial aspiration needle in suspected malignant intrathoracic lymphadenopathy. *Chest* CXXXIII, 131-136.
- 10 Bonifazi M. *et al.* (2013) Transbronchial needle aspiration: a systematic review on predictors of a successful aspirate. *Respiration* LXXXVI, 123-134.
- 11 Chin Jr. R. *et al.* (2002) Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med* CLXVI, 377-381.
- 12 Sharafkhanch A. *et al.* (2003) Yield of transbronchial needle aspiration in diagnosis of mediastinal lesions. *Chest* CXXIV, 2131-2135.
- 13 Baram D. *et al.* (2005) Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration. *Chest* CXXVIII, 869-875.
- 14 Herth F.J. *et al.* (2006) Real-time endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration for sampling mediastinal lymph nodes. *Thorax* LXI, 795-798.
- 15 Wallace M.B. *et al.* (2001) Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann Thorac Surg* LXXII (6), 1861-1867.
- 16 Wallace M.B. *et al.* (2008) Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer. *JAMA* CCXCIX (5), 540-546.
- 17 Zhu T. *et al.* (2014) Endobronchial ultrasound guided -transbronchial needle aspiration vs. conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol* II, 151-155.
- 18 Tremblay A. *et al.* (2009) A randomized controlled trial of standard vs endobronchial ultrasonography-guided transbronchial needle aspiration in patients with suspected sarcoidosis. *Chest* CXXXVI, 340-346.
- 19 Travis W.D. *et al.* (2015) On Behalf of the WHO Panel. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances. Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol* X, 1243-1260.
- 20 Fernández-Villar A. *et al.* (2010) Validity and reliability of transbronchial needle aspiration for diagnosing mediastinal adenopathies. *BMC Pulm Med* X, 24.
- 21 Ramieri M.T. *et al.* (2016) Usefulness of conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis, staging and molecular characterization of pulmonary neoplasias by thin-prep based cytology: experience of a single oncological institute. *J Thorac Dis* VIII (8), 2128-2137.



# Non technical skill e simulazione in pneumologia interventistica

*Davide Spadaro, Lorenzo Corbetta\**

## 1. Introduzione

Il concetto di rischio clinico, introdotto dalla fine degli anni '90, scandisce oggi il processo decisionale e l'attività sanitaria quotidiana della maggioranza dei medici del sistema sanitario nazionale italiano. L'inosservanza di tali comportamenti, infatti, espone l'assistito ad un possibile incremento delle comorbidità e della mortalità. Tale argomento ha, inoltre, un forte impatto sociale e sull'idea stessa di sanità nella popolazione; frequentemente i mass media, considerando i grandi ascolti che offre l'argomento, incentrano talk show e reportage sui cosiddetti casi di malasanità, stressando l'attenzione sul rischio clinico e gli errori umani. Anche per ciò il risk management assurge a ruolo centrale in vari settori della sanità. In un elaborato del Ministero della Salute (*Risk Management in Sanità – Il problema degli errori*, 2004), la gestione del rischio viene definita come «l'insieme di varie azioni complesse messe in atto per migliorare la qualità delle prestazioni sanitarie e garantire la sicurezza del paziente, sicurezza basata sull'apprendere dall'errore». Risulta pertanto l'errore in sé e per sé il centro della discussione e delle attività per il miglioramento globale dei comportamenti sanitarie; infatti si può leggere poco dopo nello stesso compendio: «Dobbiamo considerare l'errore componente ineliminabile della realtà umana, come fonte di conoscenza e miglioramento per evitare il ripetersi delle circostanze che hanno portato l'individuo a sbagliare e mettere in atto iniziative, a vari livelli istituzionali garanti dell'assistenza sanitaria, che riducano l'incidenza di errori».

## 2. L'errore medico, le competenze non tecniche e la simulazione

La cultura dell'errore va rovesciata. L'errore va studiato nelle sue caratteristiche e nelle sue cause; la ricerca scientifica ne ha, perciò, identificato numerosi fattori, sviscerando le falle che portano agli eventi avversi in sanità; in particolare, tra le più frequenti cause indi-

\* Davide Spadaro, ASP 8 di Siracusa. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

ca problemi non strettamente legati alle competenze tecniche, ma alle dinamiche sociali e situazionali come la comunicazione, l'integrazione tra professionisti, il processo di assunzione delle decisioni, la leadership<sup>1,2,3</sup>. Tali dinamiche assumono un ruolo cruciale in tutte quelle situazioni e nei contesti in cui è fondamentale la rapidità della decisione, l'efficacia dei gesti e delle disposizioni, il lavoro in stretta collaborazione tra le varie figure: l'esempio più immediato è quello del compartimento delle emergenze (pronto soccorso/terapia intensiva) e delle sale operatorie.

Questi ultimi sono anche i contesti in cui è stato maggiormente studiato l'impatto della simulazione sulla riduzione degli errori<sup>4,5</sup>.

Levati, Bevilacqua, Torri e Tufano<sup>6</sup> hanno pubblicato un studio, denominato *Errore in Medicina: ambito di anestesia e rianimazione* ove proponevano tre schede di checklist (paziente, farmaci e presidi, apparecchiature) al fine di creare uno schema facile da seguire e sotto lo stretto controllo di un singolo, il cui completo svolgimento renda la procedura da affrontare quanto più sicura è possibile, appunto svolgendo un controllo schematico sul paziente, sui farmaci, sulle apparecchiature e sui presidi. Tale procedura dà comunque spazio ad errori di natura non tecnica e risulta, pertanto, insufficiente allo scopo per la quale fu progettata: azzerare il rischio clinico. A questo scopo entrano in gioco le competenze non tecniche dell'operatore sanitario. Come prima cosa va precisato il concetto di non-technical skills; queste sono costituite da tutte quelle abilità a livello soggettivo ed interpersonale che sostengono e rinforzano le competenze cliniche e facilitano lo svolgimento delle azioni individuali e di gruppo migliorando performance e professionalità. In base a quanto sopra esposto le non-technical skills rappresentano una chiave per risolvere parzialmente il problema costituito dal rischio clinico che esula dall'imperizia.

In ambito chirurgico, le competenze non tecniche hanno galvanizzato l'attenzione su di sé a seguito di dati di elevata incidenza di errori dovuti alla mancanza di suddette competenze in sala operatoria<sup>7,8,9,10</sup>. In Italia alcuni autori hanno introdotto un criterio di valutazione delle competenze non tecniche, emulando un sistema ideato alcuni anni prima da Flin R e Yule S<sup>11</sup>. Denominato NOTSS, il suddetto sistema è stato realizzato tramite un'attenta task analysis con esperti del settore e rappresenta un punto di riferimento per coloro i quali decidano di confrontarsi con la sicurezza in ambito chirurgico<sup>12</sup>.

Contemporaneamente è stato sviluppato un attento sistema di training tecnico e non, finalizzato alla riduzione del rischio clinico; a tale scopo la simulazione in scenari realistici, basata su riferimenti concreti a incident reporting, ha trovato terreno fertile.

La simulazione, intesa come metodica di apprendimento, nasce in contesti differenti da quello sanitario – ad esempio in aviazione militare e civile – che risultano comunque assimilabili per il carico di stress emotivo sugli operatori e per la necessità di competenze non tecniche.

In ambito sanitario perdura, purtroppo, una discreta ritrosia culturale sull'utilizzo capillare della simulazione nel training clinico. Ciò potrebbe avere una spiegazione nell'immaginario comune al medico di una lezione frontale ove è facile identificare il docente e il discente; la simulazione, viceversa, nasconde l'osservatore/docente e comporta un coinvolgimento nella revisione degli accadimenti con conseguenziale autocritica. Ciononostante le interviste ai discenti di corsi di simulazione hanno evidenziato la loro soddisfazione; inoltre si riscontra, nelle prove finali, il netto miglioramento di costoro nelle abilità e nelle competenze tecniche e non.

Tuttavia ciò che potrebbe realmente giustificare l'adozione di questa metodologia è il concetto basilare di riduzione del rischio per il paziente. La letteratura scientifica evidenzia che un training basato sulla simulazione è superiore ad altre forme di addestramento

o, ovviamente, all'assenza di addestramento stesso<sup>13</sup>. Questa rilevanza positiva della simulazione è, inoltre, testimoniata dagli studi sull'apprendimento che hanno confermato il valore del fare e dell'imparare facendo (*learning by doing*).

Quest'ultimo concetto del *learning by doing* è fisiologicamente efficace per apprendere ed invita all'uso della simulazione, certamente più sicura dell'imparare direttamente (per prova ed errore) sull'assistito<sup>14</sup>. Bisogna tuttavia sottolineare che non tutti i corsi di simulazione sono sempre efficaci. È importante definire obiettivi chiari e possedere uno staff motivato, altrimenti la simulazione rischia di essere solo molto costosa, demoralizzante e controproducente. Non sarebbe inverosimile immaginare il caso di un operatore sanitario di area critica che, già soggetto a *burn out* per l'elevato carico di stress intrinseco alla posizione ricoperta, si ritrovi discente in uno scenario di simulazione, umiliando le proprie elevate competenze tecniche a causa della mancanza di competenza non tecnica; costui diverrebbe demotivato ed improduttivo, riducendo involontariamente la propria performance. La fidelizzazione del personale, nonché l'integrazione nel gruppo di ogni figura professionale dovrebbe essere un obiettivo specifico del leader per migliorare la performance dell'equipe. Per raggiungere il massimo dei risultati, la simulazione andrebbe applicata in una strategia ampia, continua e ben integrata nel percorso formativo; dovrebbe essere utilizzata in modo intensivo e continuativo; coinvolgere l'intera carriera di ogni singolo professionista e di tutti i componenti della struttura; essere adeguatamente valutata, certificata e costantemente migliorata sulla base della sua efficacia sull'assistito.

Ogni corso deve essere pianificato partendo da una profonda conoscenza delle tecniche didattiche per l'adulto e delle peculiarità della simulazione. Ciò detto è chiaro come l'efficacia di un corso dipenda in gran parte dalla qualità degli istruttori che lo progettano e lo gestiscono; dalla frequenza degli aggiornamenti e delle revisioni, che vengono richiesti dalle esigenze sul campo e dai bisogni formativi; dalla plasticità con cui gli istruttori si adeguano alle necessità dei soggetti; dalla capacità di gestire in aula la revisione della simulazione, correggendo le dinamiche errate ed indirizzando i comportamenti verso la tutela dell'assistito ed il miglioramento delle competenze non tecniche.

In una rapida revisione delle pubblicazioni in ambito medico/chirurgico, vanno citate le maggiori opere, rispettando argomento ed ordine cronologico.

Bavelas<sup>15</sup> già nel 1960 circa parlava della leadership ed introduceva i concetti delle competenze non tecniche; già in quegli anni esistevano simulatori medici differenti, destinati alla formazione dei chirurghi di diverse specialità mediche; la simulazione era già stata applicata nella formazione pre e post-laurea ed era obbligatoria in alcuni corsi di studio nazionali.

Rosen<sup>16</sup> ripercorre la storia della simulazione in medicina e la definisce testualmente «an imitation of some real thing, state of affairs, or process» chiarendo che lo scopo della stessa sia quello di aumentare le competenze tecniche, la capacità di risolvere i problemi e la capacità di giudizio in tutte le classi di operatori sanitari.

Makary *et al.*<sup>17</sup> nel 2006 hanno evidenziato come il lavoro di gruppo costituisca il fattore critico nelle sale operatorie USA; inoltre hanno evidenziato la differenza critica di percezione di efficacia nella collaborazione del team tra le varie figure professionali, medici e infermieri: gli infermieri descrivono la collaborazione come un rispetto per il loro ruolo professionale, invece i medici la collegano alla capacità degli infermieri di seguire le istruzioni ed anticipare le loro esigenze; di conseguenza i medici tendevano a percepire il lavoro di gruppo come adeguato, gli infermieri lo giudicavano scarso.

L'American Society of Anesthesiologists<sup>18</sup> (2006) ha pubblicato una carta bianca sull'utilizzo della simulazione nei processi di apprendimento; ha paventato la neces-

sità di introdurla nei corsi di specializzazione e nel mantenimento delle competenze tecniche dello specialista, promuovendo la sicurezza del paziente, l'abilità clinica e il lavoro di gruppo nel prevenire e trattare gli eventi critici. In tale lavoro non è stata dimenticata l'importanza delle competenze non tecniche ed è stato sottolineato il valore di un corpo di istruttori altamente qualificati sull'insegnamento e sulla pratica clinica. Come accennato in precedenza in questo lavoro, è stato affrontato anche il concetto di standardizzazione dell'insegnamento e della simulazione, in modo che tutti i programmi di formazione comprendano e possano utilizzare uno stesso scenario in maniera omogenea e riproducibile, permettendo in tal modo successivi rapidi aggiornamenti.

Già nel 2003 Fletcher e collaboratori<sup>19</sup> avevano, comunque, identificato una tassonomia specialistica per anestesisti, denominata *ANTS Modello Aberdeen per anestesisti*, che si componeva di quattro categorie di competenze:

- la gestione del compito o mandato, che comprende l'organizzazione delle risorse umane e del lavoro per conseguire l'obiettivo, e di cui gli elementi costitutivi sono rappresentati proprio dalla pianificazione e preparazione, dalla assegnazione delle priorità, dalla fornitura e mantenimento degli standard e dall'identificazione e utilizzo delle stesse risorse umane;
- il concetto di lavoro in gruppo, che ricerca la soddisfazione individuale del lavoro svolto dal singolo in ogni ruolo professionale, per assicurare il migliore completamento del lavoro stesso come obiettivo comune;
- la consapevolezza della situazione, intesa come percezione tempestiva di tutti gli elementi della situazione (paziente, equipe, tempo, display, attrezzature) comprendendone il significato e prevedendo cosa potrebbe accadere;
- la leadership, intesa come la presenza di una chiara figura professionale incaricata di assumere decisioni e di svolgere azioni sanitarie sull'assistito, delegata al coordinamento ed alla gestione delle restanti figure pur potendosi – ed a volte dovendosi – avvalere dell'opinione professionale di queste ultime.

Reader *et al.*<sup>20</sup> (2006) hanno evidenziato che la maggior parte dei fattori che contribuiscono agli eventi critici è da attribuire ai non technical skills ed hanno continuato a delineare una tassonomia specifica in anestesia.

È già stato citato lo studio di Flin e Maran<sup>4</sup> del 2004 incentrato sulle competenze non tecniche nel compartimento delle urgenze ed in particolare in pronto soccorso. In tale studio, il pronto soccorso viene paragonato al lavoro in aviazione militare e civile e viene focalizzato e portato al centro il ruolo delle varie professioni sanitarie, stressando il concetto chiave di lavoro di squadra; inoltre si sottolinea la fondamentale importanza delle competenze non tecniche in un reparto in cui intervengano specialisti differenti.

Un altro studio già citato è quello di Flin e Yule del 2005 ove viene ripreso in concetto di tassonomia delle competenze non tecniche per i chirurghi. Vengono, così, identificate 5 sfere, peraltro molto simili a quelle summenzionate: consapevolezza della situazione, assunzione delle decisioni, gestione del compito (mandato), leadership e, infine, comunicazione e lavoro di gruppo.

Nonostante non abbia valenza di studio scientifico e non sia recensito su Pubmed, si vuole citare in questa sede un lavoro Italiano coordinato da Poletti del 2007 svoltosi all'interno del Centro Veneto Trapianti. In questa presentazione, presente all'interno di un corso di aggiornamento nel quale si parlava dell'introdurre le non technical skill al profilo complesso trapianti, questi mostrava la proposta di una specifica tassonomia. Ovviamente-

te era stata concepita e sviluppata all'interno di un settore altamente specialistico, urgentistico e composto da figure specialistiche differenti, come quello di un centro trapianti. Tale tassonomia prende in considerazione la presenza di molteplici soggetti con differenti aspettative ed atteggiamenti quali pazienti, familiari, associazioni, professionisti caratterizzati da multidisciplinarietà ed alta emotività. La tassonomia proposta da Poletti si basa su cinque categorie che vengono riportate fedelmente.

1. Gestire la situazione/il contesto e assumere decisioni: analisi della situazione, assunzione di decisioni, allerta nel cogliere e prevedere variazioni, controllo.
2. Gestire il compito (mandato): organizzare le risorse, il personale e le attività per raggiungere gli obiettivi posti.
3. Autogestione: attivare e organizzare le proprie risorse personali per una efficace gestione delle situazioni, consapevoli dei propri bisogni e limiti.
4. Comunicare e gestire la relazione: comunicare efficacemente con pazienti, familiari e altri soggetti e all'interno dell'equipe.
5. Condurre, coordinare e partecipare al gruppo: fornire un orientamento quando necessario, proponendo standard clinici e di assistenza; assicurarsi che ciascuno abbia un quadro chiaro della situazione e possa adempiere efficacemente al proprio mandato, considerando i bisogni di ciascuno, garantire sinergia di azione e tempo.

La specifica tassonomia scelta per il presente lavoro è composta da solo quattro ambiti, nel tentativo di semplificare un percorso sino ad ora non praticato in Italia: l'applicazione delle non technical skill nel boot e nel training della pneumologia interventistica, tramite la simulazione.

Il presente progetto cerca, inoltre, di rispettare il processo di standardizzazione della simulazione, che, a parere dello scrivente, appare inevitabile e improcrastinabile, specialmente se la simulazione deve essere utilizzata per la certificazione della pratica interventistica. L'accreditamento delle strutture sembra essere l'unica scelta, premettendo una inopinabile professionalità delle figure docenti. In tale compito svolgono un ruolo cruciale anche le società scientifiche al fine di evitare che la metodica possa, in breve tempo, perdere di credibilità e di significato.

### **3. La pneumologia interventistica**

Il lavoro sino a qui svolto ha voluto trasmettere al lettore alcuni concetti fondamentali: l'importanza delle non technical skills sul rischio clinico; l'importanza dell'utilizzo della simulazione nella formazione; infine, più sommariamente, il concetto di standardizzazione delle metodiche di training. Centrando l'argomento, va detto che, in ambito di addestramento ed apprendimento, la pneumologia interventistica gode di numerosi studi scientifici che mostrano anche l'importanza della simulazione e della realtà virtuale<sup>21,22</sup>. Probabilmente la presenza di figure autorevoli e favorevoli a tali metodiche nello scenario culturale, come Henry Colt, ha indirizzato la letteratura verso questo fronte.

In questa sede va sottolineato che, più di altre discipline endoscopiche, proprio in pneumologia interventistica ed in particolare in broncologia, esistono da svariati anni corsi di training su manichino e, pertanto, proprio questa disciplina va considerata precorritrice dei tempi. Infatti, nonostante la broncoscopia rigida sia tra le più antiche tecniche endoscopiche, la pratica clinica e le modalità di insegnamento della pneumologia interventistica sono tra le più avanzate tecnologicamente e sfruttano a pieno concetti dell'informatica più contemporanea come la realtà virtuale: si pensi, ad esempio, come

la navigazione elettromagnetica, sia endoscopica che transtoracica, sfrutti pienamente il concetto di realtà virtuale per guidare l'attività manuale dello pneumologo nella la ricerca del nodulo polmonare periferico<sup>23-26</sup>.

Tradizionalmente, il modello di apprendistato che i corsi di formazione mettono in pratica è quello basato sul rapporto uno-a-uno, cioè la contemporanea presenza sul malato di un docente/esperto ed un discente/principiante durante lo svolgimento dell'esame diagnostico; in questa concezione, il docente, dopo aver mostrato in quello che, a suo giudizio, è un numero sufficiente di volte un determinato esame, cede la procedura al discente, ponendosi a guida e correttore di quest'ultimo. La ovvia constatazione è che in questa metodologia di insegnamento *learn by doing*, il rischio clinico non è in alcun modo preso in considerazione. In una visione più moderna, il centro dell'operato è sempre l'assistito e la preoccupazione per la sua sicurezza: pertanto è stato necessario ricercare modalità diverse di apprendimento e training. In alcuni studi è stato evidenziato come i pazienti sottoposti a broncoscopia eseguita da un broncoscopista poco esperto – ad esempio in un training center – sono soggetti ad un aumento della frequenza di complicanze<sup>21</sup>. Con lo sviluppo di nuove tecniche di formazione in cui le competenze di base vengono apprese e praticate su modelli e simulatori, è diventato inaccettabile per i pazienti sopportare il peso della formazione broncoscopica nella prima parte ripida della curva di apprendimento.

A conferma di quanto detto, va precisato che in uno studio di Henri G. Colt del 2011 è stata presa in considerazione la misura dell'apprendimento dopo un corso breve di broncoscopia senza l'utilizzo di simulatori e/o manichini<sup>27</sup>. Questi evidenzia come nessuno studio ha oggettivamente misurato la quantità di conoscenze e di abilità che gli studenti in realtà guadagnano a seguito della partecipazione ad un tale programma. Inoltre, è generalmente difficile dimostrare che un guadagno di apprendimento si sia verificato a seguito di un intervento educativo esclusivamente teorico; questa difficoltà è dovuta in parte a controversie riguardanti l'uso comparativo delle valutazioni effettuate prima e dopo il corso, ed in parte a causa di problemi nel costituire un gruppo di controllo con il quale confrontare il gruppo in esame. Pertanto, una valutazione reale della quantità e qualità dell'apprendimento è sempre relativa.

Un altro studio di Lars Konge ed Henrik Arendrup, anch'esso del 2011, prende in considerazione il fatto che le linee guida internazionali suggeriscono che gli allievi della pneumologia interventistica dovrebbero effettuare almeno 100 broncoscopie flessibili in un ambiente sorvegliato, ponendosi verso tale assunto in modo critico<sup>28</sup>. Infatti, questo numero non è basato sull'evidenza clinica e non è stato identificato un metodo di valutazione che possa fornire un feedback educativo per i tirocinanti e aiutare le autorità di vigilanza a decidere quando si stabilisce raggiunta la competenza di base. Pertanto, gli autori hanno sottoposto 42 soggetti di diversa esperienza e capacità ad un test basato sulla simulazione in realtà virtuale, concludendo che tale test sia ripetibile e validabile.

Rientra così in discussione il concetto di valutazione dell'apprendimento e, per la prima volta, si fornisce un metodo validabile che potrebbe dare il via alla standardizzazione dei metodi di valutazione e diventare *conditio sine qua non* per l'accreditamento dei centri di formazione: la simulazione<sup>29,30</sup>.

Si aggiunga a quanto sino ad ora detto che la broncologia può riservare sempre una incognita. Nonostante l'uso della TC del torace come studio predittivo ad un esame broncoscopico, è assolutamente impossibile prevedere di fronte a cosa il broncoscopista si troverà e, soprattutto, ogni complicazione che dovrà affrontare: fistole tracheo-esofagee, tracheo-bronchiali, emorragie massive, pneumotoraci, sindromi coronariche, epilessia e quant'altro è solo un esempio. La gestione della sala interventistica, del personale, dell'an-

sia ed ogni componente che possa influenzare, oltre le capacità mediche, il buon esito di un esame sono i concetti che sottendono l'importanza delle non technical skills per lo pneumologo interventista.

Un'ulteriore caratteristica della broncologia ed in particolar modo della pneumologia interventistica è quella di necessitare di una interfaccia continua con professionisti diversi: medici e non. Il medico endoscopista che non può e non deve mai rimanere solo e necessita continuamente della presenza di almeno un infermiere per la corretta gestione di ogni metodica; l'indispensabile presenza del rianimatore per determinati tipi di esame e del citologo/patologo nel caso di prelievo da sottoporre a ROSE; la gestione delle tecnologie sempre più informatizzate ed il quasi quotidiano utilizzo della fluoroscopia; il confronto con i vari tecnici delle apparecchiature e le procedure sempre più complesse; il coinvolgimento personale nelle situazioni cliniche degli assistiti (che spesso sono croniche e comportano una periodica frequenza) rappresentano diverse facce della competenza non tecnica, cioè quella gestionale, manageriale ed interpersonale. Tale competenza ha caratteristiche tali per cui possa essere perfezionata con un adeguato training e successivamente esaminata per darne un giudizio chiaramente quantificabile.

#### 4. Lo scopo

Lo scopo del presente lavoro è quello di teorizzare e successivamente realizzare in concreto un piano formativo per gli specialisti e per gli specializzandi in pneumologia interventistica che fortifichi le competenze tecniche e non tecniche utilizzando come strumento di formazione la simulazione di scenari realistici.

A tal fine è stato necessario individuare una specifica tassonomia per la pneumologia interventistica. Quest'ultima comprende quattro sfere di competenza ed è riportata di seguito in tabella 1.

*Tabella 1 – Non Technical Skill per la pneumologia interventistica.*

Consapevolezza della situazione	Le criticità presenti nella sala endoscopica e le innumerevoli interferenze che provengono dall'esterno possono diminuire la concentrazione dell'operatore e pregiudicare lo svolgimento della procedura esponendo a grave rischio clinico l'assistito.
Capacità di decisione	Le situazioni d'urgenza impongono come necessaria la capacità di prendere decisioni tempestive ed incisive ed anche la lucidità per affrontarle nei tempi e nelle modalità corrette.
Comunicazione/lavoro di squadra	La comunicazione ragionata delle decisioni e delle motivazioni, l'eventuale coinvolgimento nelle stesse scelte, e la riproducibilità dei comportamenti vanno trasmessi alla squadra per indirizzarla verso il medesimo obiettivo: la tutela dell'assistito e l'offerta del miglior trattamento possibile.
Leadership	Lo pneumologo deve essere in grado di trasmettere autorevolezza, costanza e correttezza nei propri comportamenti in modo da operare con la fiducia e la dedizione di tutto il personale.

## 5. Materiali e metodi

Il corso prevede modalità innovative di docenza e di valutazione, integrando ricerca scientifica, training dal vivo con simulazione, preparazione alla valutazione e rivalutazione dell'operato. La fase di preparazione del corso prevederà la costituzione del corpo docente. In esso dovranno essere presenti pneumologi interventisti ed infermieri esperti nel settore, psicologi ed altre figure specialistiche specifiche per i singoli scenari. I docenti saranno eruditi dagli organizzatori del corso in una sessione preliminare, per comunicare e condividere le modalità e le finalità del corso stesso.

Gli scenari saranno divisi per grado di competenza del discente e sotto-divisi nelle quattro sfere già riportate in tabella 1.

Pertanto il corso prevederà, come lavoro preparatorio, la suddivisione dei partecipanti in tre gruppi: specializzandi e neofiti, pneumologi di media esperienza e pneumologi interventisti esperti. Le caratteristiche dei tre gruppi sono riassunte nella tabella 2. In base al profilo di appartenenza, dichiarato al momento dell'iscrizione, i discenti accederanno alle successive fasi del corso.

Tabella 2 – Suddivisione in gruppi.

Specializzando	Medico in formazione (specializzando) oppure pneumologo che abbia esclusivamente frequentato corsi di formazione, senza attività pratica a curriculum (meno di cento esami effettuati).
Pneumologo interventista di media esperienza	Pneumologo che abbia già frequentato almeno un corso di formazione in pneumologia interventistica e che abbia operato in modo autonomo in oltre cento casi clinici (possibilmente con la conoscenza di almeno un'altra metodica oltre alla fibrobroncoscopia flessibile).
Pneumologo interventista esperto	Pneumologo con un numero elevato di casi a curriculum (superiore ai 300) e che abbia necessariamente competenza di una o più metodiche interventistiche (Pleuroscopia, utilizzo del navigatore elettromagnetico e della fluoroscopia, EBUS e/o EUS, criobiopsia, termoplastica bronchiale ecc.).

Quanto sopra esposto prevede che, la non conoscenza delle competenze tecniche di base in pneumologia interventistica, precluda dall'iscrizione al corso.

La divisione in gruppi prevederà anche l'accorpamento di personale che lavora presso la medesima unità operativa ovvero nello stesso ospedale/azienda sanitaria, proprio per simulare in modo altamente realistico gli scenari.

La prima fase prevederà un momento collettivo ove saranno ripresi brevemente i concetti di pneumologia interventistica di base ed introdotti i partecipanti al concetto di non technical skills e di simulazione.

Successivamente, divisi i partecipanti per livello di competenza, inizieranno le simulazioni dove il singolo candidato medico, accompagnato dal proprio personale infermieristico, verrà introdotto in aula di simulazione videoripresa e sotto monitoraggio diretto del corpo docente non presente in sala. Inizialmente un docente sarà presente in sala per il

briefing iniziale: cioè presenterà *de visu* il caso clinico al discente. Il livello intermedio e l'esperto, inoltre, potranno essere accompagnati da un anestesista ovvero anatomopatologo in simulazioni che prevedano la presenza di queste figure in sala interventistica in modo simile al reale. Dovrà essere presente, eventualmente, il monitoraggio simulato dei parametri vitali gestibile dalla sala di regia/osservazione ove sono presenti i docenti. Durante lo svolgimento della simulazione sarà presente anche un segretario all'interno della sala regia per annotare i valori numerici dei giudizi dei docenti ed eventualmente cronometrare il tempo necessario a comunicare la decisione presa e a realizzarla concretamente.

Al termine dello scenario di simulazione, il discente e l'equipe verranno sottoposti ad un *debriefing* ad opera dell'intero corpo docente che ne ha osservato l'operato; sarà, così, possibile anche rivedere gli accadimenti e commentare eventuali osservazioni. Saranno previste per ogni singolo discente almeno quattro simulazioni per saggiare le varie sfere delle non technical skills.

## 6. Conclusioni

La qualità del sistema sanitario non dipende soltanto dai vertici ministeriali, assessoriali ed aziendali, ma anche dal singolo operatore: cioè dalle persone che assumono quotidianamente le decisioni relative al sistema, alla clinica ed all'assistenza. La sicurezza costituisce una delle componenti della qualità ed è subordinata alla gestione del rischio clinico; su di essa si è concentrato negli ultimi anni l'impegno di analisi e documentazione per creare le condizioni ottimali all'operatività e ridurre i fattori di rischio. Le competenze dei professionisti si sono rivelate essere il fattore strategico per la sicurezza, ma isolatamente non bastano ad azzerrare lo sforzo: le competenze non tecniche giocano un ruolo fondamentale per la ricerca ed il raggiungimento dell'obiettivo 'rischio zero'. In pneumologia interventistica l'utilizzo della simulazione come forma di educazione continua può incrementare sia le competenze tecniche che le competenze non tecniche. Inoltre, soltanto la simulazione svolta in centri specializzati fornisce un modo accreditabile di valutazione delle competenze acquisite. Su questi ultimi punti, probabilmente, saranno concentrati gli sforzi della formazione nei prossimi anni.

## Bibliografia

1. US Department of Health & Human Services (1999) Managing the Risks from Medical Product Use Creating a Risk Management Framework, Report to the FDA Commissioner from the task force on the risk management, FDA.
2. Del Vecchio M. *et al.* (2003) Il Risk Management nelle aziende sanitarie. Milano: McGraw-Hill.
3. Derrico P. *et al.* (2003) La gestione della sicurezza nelle strutture sanitarie. In: Del Vecchio M., Cosmi L. Il Risk Management nelle aziende sanitarie. Milano: McGraw-Hill.
4. Flin R. *et al.* (2004) Identifying and training non-technical skills for teams in acute medicine. *Qual Saf Health Care* XIII, 80-84.
5. Patey R. *et al.* (2005) Developing a taxonomy of Anaesthetists' Non-Technical Skills (ANTS). In: Henriks K. (ed.). Advances in patient safety: form research to implementation. Washington: Agency for Healthcare Research and Quality, 325-336.
6. Levati A. *et al.* (2006). Errore in medicina. *Minerva Anestesiologica* LXXII, 881-890.
7. Baker G.R. *et al.* (2004). The Canadian Adverse events Study: the incidence of adverse events among hospital patients in Canada. *Canadian Medical Association Journal* CLXXIX (11), 1678-1686.

8. Baldwin P.J. *et al.* (1999). Consultant surgeon's opinions of the skills required of basic surgical trainees. *British Journal of Surgery* LXXXVI, 1078-1082.
9. Yule S. *et al.* (2006) Non-technical skills for surgeons in the operating room: a review of the literature. *Surgery* CXXXIX, 140-149.
10. Mitchell L. *et al.* (2008) Non-technical skills of the operating theatre scrub nurse: literature review. *Journal Adv Nurs* LXIII, 15-24.
11. Flin R. *et al.* (2005) Advances in patient safety: non-technical skills in surgery report on the University of Aberdeen's non-technical skill for surgeons project. *Surgeons news* IV (3), 83-85.
12. Prati G. *et al.* (2011). Le competenze non tecniche dei chirurghi: il sistema NOTSS. *Psichofenia* XXIV, 1-10.
13. Ross A.J. *et al.* (2012) Review of simulation studies in anaesthesia journals, 2001-2010: mapping and content analysis. *Br J Anaesth* CIX(1), 99-109.
14. Bigi E. *et al.* (2013) La simulazione in medicina. Tecniche avanzate per la formazione del personale sanitario e la sicurezza del paziente. Milano: Raffaello Cortina.
15. Bavelas A. (1960) *Leadership: man and function*. Administrative Science Quarterly, Free Press, Winter, New York.
16. Rosen K.R. (2008) The history of medical simulation. *Journal of Critical Care* XXIII (2), 157-166.
17. Makary M.A. (2006) Operating room teamwork among physicians and nurses: teamwork in the eye of the beholder. *Journal of the American College of Surgeons* CCII (5), 746-752.
18. ASA Workgroup on Simulation Education White Paper (2006). ASA Approval of Anesthesiology Simulation Programs. Final Version July 18.
19. Fletcher G. *et al.* (2003) Anaesthetists' Non-Technical Skills (ANTS): evaluation of a behavioural marker system. *Br J Anaesth* XC (5), 580-588.
20. Reader T. *et al.* (2006) Non-technical skills in the intensive care unit. *Br J Anaesth* XCVI, 551-559.
21. Konge L. *et al.* (2011) Virtual Reality Simulation of Basic Pulmonary Procedures. *J Bronchol Intervent Pulmonol* XVIII, 38-41.
22. Colt H.G. *et al.* (2001) Virtual Reality Bronchoscopy Simulation: A Revolution in Procedural Training. *Chest* CXX, 1333-1339.
23. Schwarz Y. (2003) Electromagnetic Navigation during Flexible Bronchoscopy. *Respiration* LXX, 516-522.
24. Becker H.D. *et al.* (2005) Bronchoscopic Biopsy of Peripheral Lung Lesions Under Electromagnetic Guidance: A Pilot Study. *J of Bronchology* XII (1).
25. Gildea T.R. *et al.* (2011) Electromagnetic Navigation Diagnostic Bronchoscopy: A Prospective Study. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXIV, 982-989.
26. Schwarz Y. *et al.* (2006) Real-Time Electromagnetic Navigation Bronchoscopy to Peripheral Lung Lesions Using Overlaid CT Images: The First Human Study. *Chest* CXXIX, 988-994.
27. Colt G.H. *et al.* (2011) Measuring learning gain during a one-day introductory bronchoscopy course. *Surg Endosc* XXV, 207-216.
28. Konge L. *et al.* (2011) Using Performance in Multiple Simulated Scenarios to Assess Bronchoscopy Skills. *Respiration* LXXXI, 483-490.
29. Pastis N.J. *et al.* (2014) Construct Validity of the Symbionix Bronch Mentor Simulator for Essential Bronchoscopic Skills. *J Bronchol Intervent Pulmonol* XXI, 314-321.
30. Stather D.R. *et al.* (2011) Simulation in Flexible Bronchoscopy and Endobronchial Ultrasound: A Review. *J Bronchol Intervent Pulmonol* XVIII, 247-256.

## Metodiche di disostruzione bronchiale endoscopica: stato dell'arte

*Diletta Vinattieri, Michela Bezzi, Lorenzo Corbetta\**

Fino all'introduzione della laserterapia il trattamento endoscopico delle stenosi e delle neoplasie bronchiali era alquanto approssimativo, basandosi su tentativi empirici di rimozione delle lesioni tumorali a mezzo di pinze, cosa che esponeva a rischio di emorragie massive incontrollabili, o sull'uso di elettrocauteri per via endoscopica, con rischio elevato di danneggiare le strutture bronchiali sane adiacenti<sup>1</sup>. Un primo passo in avanti è stato compiuto grazie all'introduzione del laser a CO<sub>2</sub> (1974), sicuramente preciso nella sua interazione con i tessuti ma, almeno inizialmente, carente nei sistemi di conduzione e rilascio e di limitata efficacia nel conseguimento dell'emostasi<sup>2</sup>. Dopo la sperimentazione su animali da parte di Toty *et al.*<sup>3</sup>, nei primi anni '80 ha avuto inizio l'era del moderno trattamento endoscopico con Neodimio: YAG laser (Nd: YAG laser)<sup>4</sup>.

Il termine laser è l'acronimo di Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation e indica uno strumento che trasforma luce di varia frequenza in una radiazione cromatica nelle regioni del visibile, dell'infrarosso, e dell'ultravioletto, con tutte le onde in fase e capace di mobilizzare un'immensa quantità di energia termica quando concentrata in un ambito ristretto. È stato ideato da Charles Townes e Arthur Shawlow dei laboratori Bell nel 1958 che si sono basati sulla teoria dell'onda luminosa bifasica di particelle formulata da Einstein nel 1917, ed il primo strumento funzionante è stato costruito nel 1960 da Theodore Maiman in California usando un cristallo di rubino per produrre la luce laser. Inizialmente il congegno era stato chiamato Maser (m = microwave). A seconda del mezzo attraverso cui viene fatto passare il raggio luminoso iniziale per essere concentrato e amplificato, si distinguono vari tipi di laser. A differenza di altri tipi di radiazione luminosa, le particelle della luce laser (fotoni) hanno tre caratteristiche che, a parità di potenza, le rendono più efficaci e potenti: sono *monocromatiche* (consistono di una singola lunghezza d'onda o colore), *coerenti* (i fotoni sono in fase fra di loro come soldati in marcia), *collimate* (i fotoni sono allineati in parallelo, con una minima divergenza rispetto al punto di origine). La potenza di un laser è intrinseca al laser

\* Diletta Vinattieri, Azienda USL 8 Arezzo, Ospedale di San Sepolcro. Michela Bezzi, SODc Pneumologia Interventistica, AOU Careggi, Firenze. Lorenzo Corbetta, direttore del programma di formazione avanzata in Pneumologia Interventistica – AOU Careggi di Firenze.

stesso, può essere regolata esclusivamente attraverso l'unità di controllo del laser, ed è misurata in watts (W).

L'energia del laser è condizionata da tempo di esposizione secondo l'equazione:

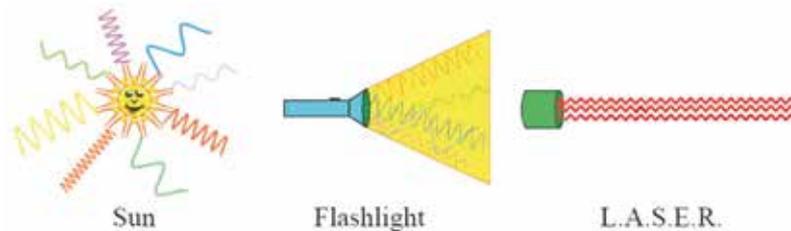
$$\text{Energia Laser (Joule)} = \text{Potenza (Watt)} \times \text{Tempo (sec)}.$$

La densità di potenza del laser è strettamente dipendente dall'estensione della superficie d'impatto:

$$\text{Densità di Potenza (Watt/cm}^2\text{)} = \text{Potenza del Laser (Watt)} / \text{Superficie (cm}^2\text{)}$$

Nella figura 1 sono confrontate le caratteristiche della luce prodotta da alcuni tipi di laser con quella del sole o di una lampadina a incandescenza da 100 W.

Figura 1 – Confronto tra le caratteristiche della luce prodotta da alcuni tipi di laser con quella del Sole o di una lampadina a incandescenza da 100 W.



Light source	Light Power	Power density
Sun	$10^{26}$ Watt	$5 \times 10^2$ W/cm <sup>2</sup>
100 W Filament-lamp	3 Watt	$10^{-2}$ W/cm <sup>2</sup>
He-Ne- Laser	1 mWatt	$4 \times 10^4$ W/cm <sup>2</sup>
CO <sub>2</sub> Laser	60 Watt	$5 \times 10^6$ W/cm <sup>2</sup>
Pulsed Laser	1 GWatt	$10^{14}$ W/cm <sup>2</sup>

Nella disostruzione bronchiale l'energia del raggio laser è sfruttata per devascularizzare/coagulare, se utilizzato a bassa potenza e per lunghi tempi, o per tagliare/vaporizzare il tessuto patologico, utilizzando alte potenze, consentendo un immediato sollievo sintomatologico. L'effetto termico del fascio laser è basato sui principi di agitazione molecolare. Al momento il laser di gran lunga più impiegato, come risulta dalla letteratura, è il Nd: YAG laser. Il mezzo attraverso cui viene fatto passare il raggio luminoso iniziale è neodimio, una terra rara di colore rosa, inserita nella struttura di un cristallo di ittrio, alluminio, e granato. La lunghezza d'onda dello YAG è di 1064 nm, ed è interessante il fatto che la luce laser di questa lunghezza d'onda è poco assorbita tanto dall'acqua che dall'emoglobina contenute nei tessuti, il che ne consente la penetrazione in profondità (fino a 15 mm), coinvolgendo ampie aree di tessuto e realizzando in loco le condizioni di potenza e densità più appropriate per determinare una coagulazione efficace. Comunque, in alcune situazioni la profondità di penetrazione è

difficile da prevedere, e perciò è buona norma indirizzare inizialmente il raggio laser verso la lesione mantenendosi in asse con il lume tracheale/bronchiale. La lunghezza d'onda del Nd: YAG laser non è visibile all'occhio umano. Per tale motivo vi è aggiunta una luce laser di lunghezza d'onda visibile, in modo da consentire all'operatore di visualizzare il raggio laser. Lo Nd: YAG è un laser potente, con una potenza superiore a 100 watts, e rappresenta tuttora il *Gold Standard* nonostante i costi ancora elevati e le dimensioni dell'unità di controllo. La metodica può essere effettuata tramite broncoscopio rigido<sup>5</sup>, o introducendo il broncoscopio flessibile attraverso lo strumento rigido precedentemente posizionato in anestesia generale<sup>6</sup>.

La procedura indicata come 'laser terapia' spesso comprende la resezione meccanica con il broncoscopio rigido; tale metodica è nota come Disostruzione Meccanica Laser Assistita (DMLA) e rappresenta il modo più sicuro ed efficace per sfruttare al meglio le potenzialità del laser in broncoscopia. Quest'ultima procedura garantisce un maggior controllo di eventuali sanguinamenti, riducendone l'incidenza all'1%, e consente una più facile asportazione di materiali necrotici. Durante la manovra si effettua aspirazione continua per rimuovere i fumi dalle vie aeree e si limita la somministrazione di ossigeno al 40% per ridurre il rischio di incendio delle vie aeree. In casi particolari, la sonda laser può essere introdotta attraverso il canale operativo del broncoscopio flessibile e portata a non meno di 3 mm dal tessuto bersaglio, più comunemente viene utilizzata libera attraverso il broncoscopio rigido. Inizialmente viene usata a potenza più bassa per coagulare. Le complicanze della procedura includono pneumotorace (0,4%), e pneumomediastino (0,2%)<sup>6</sup>. Il tasso di morte correlata alla procedura è del 2-3%<sup>7-9</sup>. Il laser provoca maggiore cicatrizzazione e fenomeni di fibrosi sub-epiteliale rispetto ad altre metodiche come la diatermia, l'argon plasma, e la crioestrazione<sup>10</sup>. Con l'Nd-YAG laser la letteratura suggerisce che tali complicazioni possono essere ridotte limitando la potenza ad un massimo di 40W<sup>6</sup>. La ventilazione a pressione negativa (NPV) in anestesia generale è usata per prevenire l'apnea intraoperatoria e l'acidosi respiratoria. Questa tecnica consente di ridurre i farmaci oppiacei, di ridurre il tempo di recupero del paziente e di evitare la ventilazione manuale, riducendo quindi il quantitativo totale di ossigeno necessario, mantenendo nel contempo un libero accesso alle vie aeree con condizioni chirurgiche ottimali. La principale indicazione della broncoscopia rigida assistita con NPV è l'ostruzione delle vie aeree da tessuto neoplastico tracheobronchiale, trattata principalmente con DMLA.

La DMLA e il posizionamento di stent sono le procedure più efficaci per garantire una discreta qualità di vita in pazienti con cancro in stadio avanzato. I candidati per la resezione laser broncoscopica sono i pazienti non eleggibili per la chirurgia a cielo aperto o quelli con stenosi sintomatiche in imminente pericolo di vita. Da notare che le stenosi più semplici come stenosi membranose o quelle senza coinvolgimento della cartilagine possono essere risolte con successo tramite la DMLA rendendo non necessario un successivo intervento chirurgico. Nelle figure 2-5 sono rappresentati trattamenti pre- e post-Nd: YAG laser di lesioni maligne, benigne, e di stenosi, per gentile concessione del dott. Cavaliere e dott. Foccoli, Ospedali Civili di Brescia. In conclusione, il trattamento endoscopico con laser appare efficace nel fornire un rapido sollievo ai pazienti con ostruzione bronchiale, con un miglioramento sintomatologico di circa il 70-80%<sup>8,9,11</sup>. La sopravvivenza ad un anno dopo il trattamento è di circa il 30%<sup>6,7</sup>. Nella tabella 1 sono elencati i fattori che influenzano l'esito del trattamento con Nd:YAG laser. Allo scopo di sintetizzare gli aspetti più rilevanti per l'esecuzione in sicurezza di una procedura di laser terapia, Metha<sup>12</sup> ha messo a punto la famosa 'Regola del 4' (Tab. 2).

*Figura 2 – Esempio di lesione pre e post-trattamento con Nd: YAG laser.*



*Figura 3 – Esempio di lesione pre e post-trattamento con Nd: YAG laser.*



*Figura 4 – Esempio di lesione pre e post-trattamento con Nd: YAG laser.*

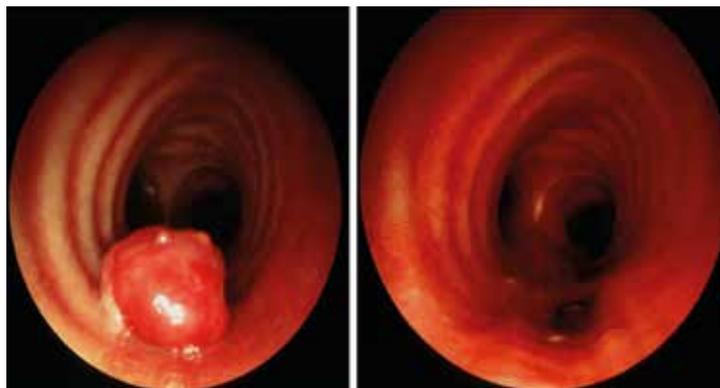


Figura 5 – Esempi di stenosi pre e post-trattamento con Nd: YAG laser.

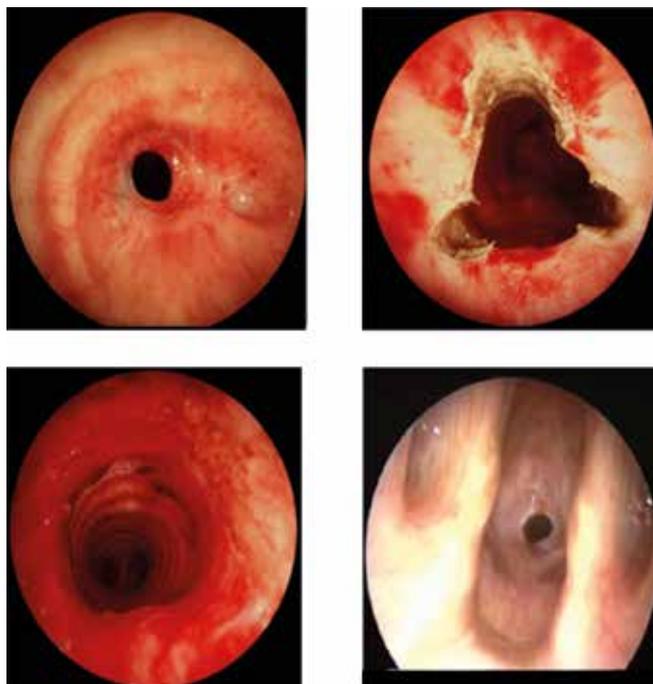


Tabella 1 – Fattori che influenzano l'esito del trattamento con Nd: YAG laser<sup>12</sup>.

<b>Fattori</b>	<b>Favorevoli</b>	<b>Sfavorevoli</b>
Sede	Trachea, bronchi principali	B. lobari o segmentari, lobi superiori
Tipo di lesione	Endobronchiale	Estrinseca
Aspetto	Esofitico	Sottomucoso
Coinvolgimento	Localizzato	Estensivo
Lunghezza della lesione	< 4 cm	> 4 cm
Lume distale	Visibile	Non visibile
Durata del collasso	< 4-6 settimane	> 4-6 settimane
Stato clinico emodinamico	Stabile	Instabile
Ossigeno (FiO <sub>2</sub> )	< 40%	> 40%
Assetto coagulativo	Normale	Anormale
Circolazione polmonare	Intatta	Compromessa

Tabella 2 – La regola del 4 di Mehta per la laser terapia<sup>12</sup>.

Massima lunghezza della lesione: 4 cm
Durata dell'atelettasia polmonare: < 4 settimane
Aspettativa di sopravvivenza: > 4 settimane
Durata della procedura: < 4 ore
FiO <sub>2</sub> durante laser terapia: < 40%
Numero di impulsi fra le aspirazioni: < 40
Numero totale di trattamenti laser ripetuti: < 4
Numero di componenti del team: 4 operatori
Impostazioni iniziali
Non contatto: 40 W
Contatto: 4 W
Durata degli impulsi: 0,4 s
Distanza
Tubo endotracheale dalla lesione: > 4 cm
Punta della fibra laser dalla lesione: 4 mm
Broncoscopio flessibile (se usato) dalla punta della fibra laser: 4 mm

Anche se fino ad oggi è stato il più usato, l'Nd-YAG non è l'unico tipo di laser impiegato in terapia endoscopica. Il *Potassio-titanil-fosfato (KTP) laser* emette una luce verde a 532 nm. La lunghezza d'onda che è esattamente la metà di quella del Nd: YAG laser è ottenuta interponendo un cristallo KTP sul percorso del raggio laser. In tal modo raddoppia la frequenza della luce dimezzando la sua lunghezza d'onda e portandola nello spettro visibile del verde. In confronto al Nd: YAG, il KTP laser ha una minore profondità di penetrazione e una minore capacità di coagulazione. Per tali motivi riveste un ruolo importante nella gestione degli emangiomi tracheali e della fistola tracheoesofagea nella popolazione pediatrica e nelle procedure urologiche<sup>13,14</sup>. È usato raramente in adulti con ingombranti lesioni endobronchiali, dove è richiesta una consistente riduzione di volume.

Il *Neodimio: Ittrio-Alluminio-Perovskite\* (Nd:YAP) laser*, una tipologia più efficiente e portatile di laser termico, è stato introdotto negli ultimi anni in campo medico. L'Nd: YAP laser emette una luce a 1340 nm, ed ha un coefficiente di assorbimento in acqua venti volte superiore al Nd: YAG laser. In teoria l'Nd: YAP ha una lunghezza d'onda leggermente più alta che potrebbe fornire una migliore coagulazione e riduzione della vascolarizzazione locale rispetto al Nd: YAG. In un'analisi retrospettiva l'impiego del Nd: YAP laser ha dimostrato di poter ristabilire la pervietà delle vie aeree senza complicanze maggiori<sup>15</sup>. In questo studio la potenza del laser è stata prevalentemente impostata su 20W/30Hz.

L'*Homium\*\**: *Neodymium-Yttrium, Aluminum, Garnet (Ho: YAG) laser* opera alla lunghezza d'onda di 2100 nm ed è assorbito dall'acqua circa 100 volte più del Nd: YAG laser. Per tale motivo l'Ho: YAG laser taglia i tessuti limitando l'effetto termico necrotizzante alle aree di tessuto immediatamente adiacenti, in modo simile al CO<sub>2</sub> laser, e nel contempo mantiene una capacità di coagulazione analoga a quella del Nd: YAG laser. È stato impiegato sia in condizioni endobronchiali maligne che benigne con minime conseguenze post-operatorie tanto in termini di morbilità che di mortalità<sup>16</sup>. La sonda Ho: YAG laser può essere posizionata a diversi millimetri di distanza dal bersaglio per una rapida vaporizza-

zione o, in alternativa, può essere inserita all'interno bersaglio. La fibra laser emette fotoni che vengono intrappolati all'interno del tessuto determinando un effetto coagulativo. Oltre alla sua applicazione in broncoscopia interventistica, l'Ho: YAG laser è ampiamente impiegato in campo urologico per la litotripsia.

Il laser a Diodi è anche usato in procedure broncoscopiche. Ha lunghezze d'onda differenti, 808, 940, 980 e 1470 nm. L'808 Nm e il 940 Nm sono assorbiti esclusivamente dall'emoglobina, facendo sì che questo laser sia utilizzato per il trattamento dei tessuti molto vascolarizzati, ma completamente inefficace se indirizzato su di una superficie pallida. Il 980 e il 1470 Nm sono invece ben assorbiti dall'acqua, quindi abbastanza efficaci anche nel trattare tessuti avascolarizzati. Il potere di assorbimento tissutale del laser a Diodi è maggiore di quello del Nd: YAG laser, l'effetto coagulativo è simile a quello dell'Argon laser, e l'effetto di taglio è simile a quello del laser a CO<sub>2</sub><sup>17</sup>. Il laser a Diodi è concepito in maniera differente e sfrutta la tecnologia del diodo semiconduttore. Quando l'elettricità passa attraverso il diodo, esso emette una radiazione laser, tale tecnologia riduce i problemi legati alla complessità strutturale del laser, rendendolo portatile e compatto.

L'Argon laser è un laser a ioni il cui mezzo attivo è costituito da ioni di argon e kripton e che, per la sua limitata potenza, trova ampia applicazione in oftalmologia.

In tabella 3 sono riassunte le diverse caratteristiche dei laser impiegati in campo medico.

Tabella 3 – Caratteristiche dei laser medicali<sup>12</sup>.

Laser	Lunghezza d'onda (nm)	Dispositivo di rilascio	Profondità di penetrazione (mm)	Effetto coagulativo	Effetto di taglio
Argon	516	Fibra di quarzo	1,0-2,0	++	+
KTP	532	Fibra di quarzo	1,0	++	+
Diodi	808	Fibra di quarzo	1,0	++	+++
Nd: YAG	1060	Fibra di quarzo	0,5-1,5	+++	+
Nd: YAP	1340	Fibra di quarzo	0,5-1,0	++++	+
Ho: YAP	2100	Fibra di quarzo	0,5	+++	++
CO <sub>2</sub>	10600	Accoppiatore e guida d'onde	0,23	+	+++

\*Ossido doppio di Ca e Ti (CaTiO<sub>3</sub>). Minerale con una struttura cristallina così particolare, da poter ospitare un ampio spettro di elementi e mostrare quindi una grande varietà di proprietà fisiche.

\*\*L'olmio è l'elemento chimico di numero atomico 67. Il suo simbolo è Ho. Fa parte della serie dei lantanidi; è un elemento metallico di colore bianco-argenteo, relativamente tenero e malleabile, stabile in aria secca a temperatura ambiente.

Oltre alla laser terapia, sono oggi disponibili per la disostruzione bronchiale endoscopica altre metodiche quali:

1. diatermia;
2. argon plasma coagulazione (APC);
3. crioterapia;
4. crioestrazione/crioricanalizzazione;
5. brachiterapia;
6. terapia fotodinamica.

Fra le predette metodiche, quelle di maggiore diffusione ed impiego anche in strutture ospedaliere di primo livello, sono la diatermia e l'argon plasma coagulazione.

### **I. Diatermia o Elettrocauterizzazione**

La diatermia usa corrente elettrica ad alta frequenza per produrre calore che provoca coagulazione a basse temperature, e vaporizzazione dei tessuti a temperature più elevate. La corrente è rilasciata tramite una sonda endobronchiale, un'ansa, o una punta da taglio (*needle-knife*). Il grado di distruzione tissutale dipende dalla potenza usata, dalla durata e dalla superficie del contatto, e dalla densità e dalla umidità del tessuto<sup>17</sup>. Nelle vie aeree è usata una tecnica monopolare. La corrente passa dallo strumento di applicazione al corpo, lo attraversa e torna ad un elettrodo di ritorno normalmente applicato su un arto. Basso voltaggio, bassa potenza e alta frequenza della corrente causano coagulazione, mentre alti voltaggi e basse frequenze determinano carbonizzazione ('taglio'). Esistono vari tipi di sonde per taglio o coagulazione da usare attraverso il broncoscopio, quali anse a cappio, pinze biottiche a caldo, elettrobisturi, sonde da coagulazione.

La metodica è usata prevalentemente attraverso il broncoscopio flessibile, eventualmente introdotto attraverso un tubo tracheale non cuffiato per facilitare l'asportazione dei materiali tagliati. Normalmente si inizia la procedura con una bassa potenza (20W) testandone l'effetto su un tratto di mucosa sana prima di trattare la lesione. La durata del trattamento, a parità di potenza erogata, condiziona la profondità del danno tissutale. Van Boxem et al hanno dimostrato che, ad una potenza di 30W, la profondità della necrosi tissutale aumenta con la durata dell'applicazione passando da 0,1 mm dopo 1s fino a 1,9 mm dopo 5s<sup>18</sup>. È inoltre necessario rimuovere continuamente muco, sangue, e detriti per evitare dispersioni della corrente. Il cappio può essere usato per rimuovere tumori peduncolati, la sonda per vaporizzare tumori superficiali, il coltello per tagliare le ramificazioni di lesioni benigne.

L'elettrocauterizzazione è stata usata per il trattamento di lesioni benigne e maligne, tanto con intento curativo che palliativo. In particolare trova indicazione nella rimozione di tessuto di granulazione e, con intento curativo, sia di lesioni benigne che di lesioni maligne con margine distale visibile e < 3 mm di invasione della mucosa bronchiale con cartilagine indenne<sup>18</sup>. La metodica è stata inoltre diffusamente impiegata nel trattamento palliativo delle ostruzioni neoplastiche delle vie aeree centrali, dove si è dimostrata altrettanto efficace del Nd: YAG laser<sup>19</sup>.

La principale complicanza della diatermia è il sanguinamento, presente in 1:56 trattamenti nelle maggiori casistiche<sup>19</sup>. È stato inoltre descritto l'incendio delle vie aeree<sup>20,21</sup>, motivo per cui viene raccomandato di non superare una frazione di ossigeno inspirato (FiO<sub>2</sub>) del 40%, e addirittura alcuni autori consigliano di non somministrare del tutto ossigeno durante la procedura<sup>22</sup>.

### **2. Argon plasma coagulazione (APC)**

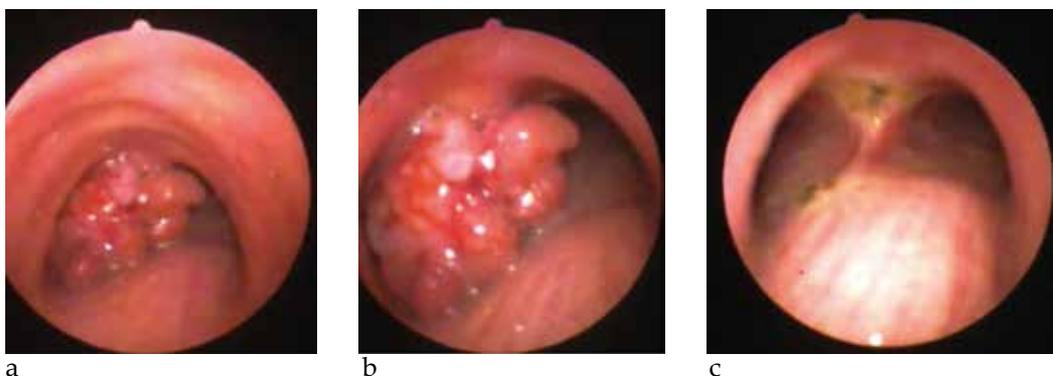
L'APC è un sistema di elettrocauterizzazione senza contatto diretto col bersaglio che può essere usato tramite broncoscopio flessibile. Causa essiccazione e coagulazione di lesioni neoplastiche vegetanti, e può ottenere una rapida emostasi in caso di sanguinamento da lesioni endobronchiali visibili<sup>23,24</sup>. La tecnica richiede un generatore di corrente ad alta frequenza, una sorgente di argon, un elettrodo di ritorno e un catetere flessibile contenente un elettrodo monopolare per il trattamento. Il catetere è costituito da un tubo di teflon,

di diametro 1,5 mm o 2,3 mm, che contiene un cavo sottile. Il cavo conduce la corrente ad alta frequenza alla punta del catetere, dove finisce in un elettrodo di tungsteno. Il generatore di corrente ad alta frequenza controllato da un computer manda corrente ad alto voltaggio e ad alta frequenza all'elettrodo, mentre l'argon è liberato lungo il catetere ad un flusso di 0,3 e 2,0 l/min. Il plasma di argon è prodotto alla punta, ed emerge dal catetere come un aerosol di corrente coagulante che segue il percorso a minore resistenza elettrica verso l'elettrodo di ritorno attraverso il corpo del paziente. Quando la corrente attraversa la mucosa bronchiale, la resistenza interna al tessuto provoca riscaldamento, coagulazione, ed essiccazione. L'aumento della resistenza elettrica nei tessuti coagulati limita il flusso di corrente e di conseguenza la profondità di coagulazione, che è di circa 2 mm dopo 2s di applicazione. Questo effetto auto-limitante dell'APC è una caratteristica utile per l'impiego endobronchiale, riducendo il rischio di perforazione della parete bronchiale.

Le principali indicazioni dell'APC sono:

- l'emottisi provocata da lesioni all'interno delle vie aeree centrali;
- la disostruzione da lesioni tumorali endobronchiali vegetanti, sia benigne che maligne (Fig. 6 a-b-c);
- la disostruzione da tessuto di granulazione prodottosi come complicanza dell'inserzione di stent tracheo-bronchiali.

Figura 6 – (a) Esempio di lesione endobronchiale vegetante pre-trattamento. (b) Esempio di lesione endobronchiale vegetante pre-trattamento. (c) Esempio di disostruzione dalla lesione endobronchiale della precedente figura dopo trattamento con Nd: YAG laser.



Per quanto riguarda le controindicazioni, così come per altre metodiche di ablazione impiegabili attraverso il broncoscopio flessibile, l'APC non dovrebbe essere impiegato per il trattamento di lesioni determinanti una significativa ostruzione tracheale senza che siano immediatamente disponibili misure per la messa in sicurezza delle vie aeree in caso di complicazioni. Tali lesioni possono essere trattate con maggiore tranquillità usando il broncoscopio flessibile attraverso un tubo oro-tracheale previa anestesia generale, o attraverso il broncoscopio rigido. Inoltre, come per il laser o l'elettrocauterio, anche con l'APC vi è rischio di incendio delle vie aeree, e pertanto non dovrebbe essere impiegato in pazienti che richiedono una  $FiO_2 > 40\%$ .

Dalla letteratura non emergono complicanze direttamente correlate alla procedura, e l'insieme delle complicanze significative infra- o peri-procedurali risulta essere di circa il 2%<sup>23,25-27</sup>.

## Bibliografia

- 1 Shapshay S.M. (1985) Introduction. In: Dumon J.F. Yag laser bronchoscopy. New York: Praeger, 1-19.
- 2 Shapshay S.M. (1987) Laser applications in the trachea and bronchus: a comparative study of the soft tissue effects using contact and non-contact delivery systems. *Laryngoscope* XCVII (Suppl. 41), 1-26.
- 3 Toty L., Personne C., Hertzog P., Colchen A., Lotteaw J., Romanelli J. *et al.* (1979) Utilisation d'un faisceau laser (TAG) a conducteur souple, pour le traitement endoscopique de certaines lesions tracheobronchiques. *Rev Fr Mal Respir* VII, 57-60.
- 4 Dumon J.F., Reboud E., Garbe L., Aucomte F., Meric B. (1982) Treatment of tracheobronchial lesions by laser photoresection. *Chest* LXXXI, 278-284.
- 5 Du Rand I.A., Barber P.V., Goldring J., Lewis R.A., Mandal S., Munavvar M., Rintoul R.C., Shah P.L., Singh S., Slade M.G., Woolley A. (2011) On behalf of the British Thoracic Society Interventional Bronchoscopy Guideline Group. British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax* LXVI, III1-III21. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-200713.
- 6 Cavaliere S., Foccoli P., Farina P.L. (1988) Nd: YAG laser bronchoscopy. A five-year experience with 1,396 applications in 1,000 patients. *Chest* XCIV, 15-21.
- 7 Brutinel W.M., Cortese D.A., McDougall J.C. (1987) A two-year experience with the neodymium-YAG laser in endobronchial obstruction. *Chest* XCI, 159-165.
- 8 Katlic M.R., Burick A.J., Lucchino D.B. (1991) Experiences with laser bronchoscopy. *Pa Med* XCIV, 24-27.
- 8 Hetzel M.R., Nixon C., Edmondstone W.M. *et al.* (1985) Laser therapy in 100 tracheobronchial tumours. *Thorax* XI, 341-345.
- 9 van Boxem A.J., Westerga J., Venmans B.J. *et al.* (2001) Photodynamic therapy, Nd-YAG laser and electrocautery for treating early-stage intraluminal cancer: which to choose? *Lung Cancer* XXXI, 31-36.
- 10 Beamis J.F. Jr., Vergos K., Rebeiz E.E. *et al.* (1991) Endoscopic laser therapy for obstructing tracheobronchial lesions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* C, 413-419.
- 11 Khemasuwan D., Mehta A.C., Wang K.P. (2015) Past, present, and future of endobronchial laser photoresection. *J Thorac Dis* VII (Suppl. 4), S380-388.
- 12 Rameau A., Zur K.B. (2011) KTP laser ablation of extensive tracheal hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXV, 1200-1203.
- 13 Rakoczy G., Brown B., Barman D. *et al.* (2010) KTP laser: an important tool in refractory recurrent tracheo-esophageal fistula in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* LXXIV, 326-327.
- 14 Lee H.J., Malhotra R., Grossman C. *et al.* (2011) Initial Report of Neodymium: Yttrium-Aluminum-Perovskite (Nd: YAP) Laser Use During Bronchoscopy. *J Bronchology Interv Pulmonol* XVIII 229-232.
- 15 Squiers J.J., Teeter W.A., Hoopman J.E. *et al.* (2014) Holmium: YAG laser bronchoscopy ablation of benign and malignant airway obstructions: an 8-year experience. *Lasers Med Sci* XXIX 1437-1443.
- 16 Sutedja T., Bolliger C.T. (2000) Endobronchial electrocautery and argon plasma coagulation. In: Progress in Respiratory Research. Basel: Karger, 120e32.
- 17 Van Boxem T.J., Venmans B.J., Schramel F.M. *et al.* (1998) Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique. *Eur Respir J* XI, 169e72.
- 18 Sutedja T.G., van Boxem T.J., Schramel F.M. *et al.* (1997) Endobronchial electrocautery is an excellent alternative for Nd:YAG laser to treat airway tumors. *J Bronchol* IV, 101e5.
- 19 Hooper R.G., Jackson F.N. (1985) Endobronchial electrocautery. *Chest* LXXXVII, 712e14.

- 20 Ho A.M., Wan S., Karmakar M.K. (2007) Flooding with carbon dioxide prevents airway fire induced by diathermy during open tracheostomy. *J Trauma* LXIII, 228e31.
- 21 Horinouchi H., Miyazawa T., Takada K. *et al.* (2008) Safety study of endobronchial electro-surgery for tracheobronchial lesions: multicenter prospective study. *J Bronchol* XV, 228e32.
- 22 Morice R.C., Ece T., Ece F. *et al.* (2001) Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. *Chest* CXIX, 781e7.
- 23 Keller C.A., Hinerman R., Singh A. *et al.* (2001) The use of endoscopic argon plasma coagulation in airway complications after solid organ transplantation. *Chest* CXIX, 1968e75.
- 24 Reichle G., Freitag L., Kullmann H.-J. *et al.* (2000) Argon plasma coagulation in bronchology: a new method alternative or complementary? *J Bronchol* VII, 109e17.
- 25 Okada S., Yamauchi H., Ishimori S. *et al.* (2001) Endoscopic surgery with a flexible bronchoscope and argon plasma coagulation for tracheobronchial tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXXI, 180e2.
- 26 Crosta C., Spaggiari L., De Stefano A. *et al.* (2001) Endoscopic argon plasma coagulation for palliative treatment of malignant airway obstructions: early results in 47 cases. *Lung Cancer* XXXIII, 75e80.



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 Bertirotti, *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. Ricerando 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'e-laboratore. 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 Buresi (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, riaggreggare, 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 empoiese*
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 Töttösy (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 millennio*
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'archeologia 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), *Innesti 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'Iperensione 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 medievali 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*
193. Valeria Zotti, Ana Pano Alamán (a cura di), *Informatica umanistica. Risorse e strumenti per lo studio del lessico dei beni culturali*
194. Sabrina Ballestracci, *Teoria e ricerca sull'apprendimento del tedesco L2. Manuale per insegnanti in formazione*
195. Ginevra Cerrina Feroni, Veronica Federico (a cura di), *Società multiculturali e percorsi di integrazione. Francia, Germania, Regno Unito ed Italia a confronto*
196. Anna Margherita Jasink, Judith Weingarten, Silvia Ferrara (edited by), *Non-scribal Communication Media in the Bronze Age Aegean and Surrounding Areas : the semantics of a-literate and proto-literate media (seals, potmarks, mason's marks, seal-impressed pottery, ideograms and logograms, and related systems)*
197. Nicola Antonello Vittiglio, *Il lessico miceneo riferito ai cereali*
198. Rosario D'Auria, *Recall Map. Imparare e Ricordare attraverso Immagini, Colori, Forme e Font*
199. Bruno Bertaccini, *Introduzione alla Statistica Computazionale con R*
200. Lorenzo Corbetta (a cura di), *Hot Topics in Pneumologia Interventistica. Volume 2*

