

L'insegnamento e l'esperienza migliorano il rendimento dell'agoaspirato transbronchiale*

Curva di apprendimento in un centro oncologico

Li-Han Hsu, MD; Chia-Chuan Liu, MD; Jen-Sheng Ko, MT

Obiettivi dello studio: L'agoaspirato transbronchiale (TBNA) è una parte indispensabile dell'armamentario pneumologico, tuttavia continua ad essere tristemente sottoutilizzato nonostante la sua dimostrata utilità e sicurezza. In questo articolo rivediamo la nostra esperienza con la procedura.

Materiali e metodi: Tutti i TBNA sono stati eseguiti secondo la tecnica standard utilizzando aghi citologici da 21-gauge oppure aghi istologici da 19-gauge collegati ad un videobroncoscopio flessibile. Tutte le procedure sono state eseguite in un Centro Oncologico di 180 posti letto ed i risultati sono stati analizzati retrospettivamente.

Risultati: Dal mese di settembre 1999 al mese di marzo 2003 incluso, tra 549 pazienti sottoposti a broncoscopia diagnostica ne sono stati selezionati 90 per un TBNA: 66 pazienti a causa di una linfadenopatia ilo-mediastinica e 24 pazienti per lesioni sottomucose e/o peribronchiali. Sono state campionate un totale di 87 stazioni linfonodali ilo-mediastiniche, con una media di 2,2 passaggi dell'ago ciascuna. In 78 pazienti è stata dimostrata una patologia maligna. Il TBNA ha fornito risultati positivi di malignità in 59 pazienti. In altri tre pazienti sono state identificate rispettivamente una sarcoidosi, una cisti broncogenica mediastinica ed un'adenite tubercolare mediastinica. La resa diagnostica è stata del 68,2% (45 su 66 pazienti) per le lesioni ilo-mediastiniche e del 70,8% (17 su 24 pazienti) per le lesioni peribronchiali e sottomucose. La sensibilità è stata del 75% (45 su 60 pazienti) per le lesioni ilo-mediastiniche e dell'80,9% (17 su 21 pazienti) per le lesioni peribronchiali e sottomucose. L'accuratezza globale della procedura nell'ottenere una diagnosi corretta è stata del 75,9% (66 su 87 pazienti). Sono state notate delle rese diagnostiche più alte nei pazienti con quadri di tumore a piccole cellule. In 15 pazienti con lesioni mediastiniche è stata ottenuta una diagnosi con TBNA nonostante un quadro normale della via aerea. Il TBNA è stato di significato diagnostico esclusivo in 27 pazienti. Ventidue pazienti erano stati sottoposti precedentemente a broncoscopia non diagnostica in altri ospedali. In 19 pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule in una sola procedura è stata effettuata una diagnosi ed una stadiazione mediastinica. Il numero di procedure di TBNA effettuate per unità di tempo è cresciuto progressivamente durante il periodo di prova. La resa del TBNA e la sensibilità per il riscontro di linfadenopatie ilo-mediastiniche sono aumentate significativamente ($p = 0,003$) durante il periodo dello studio. La presenza di un tecnico citologo durante la procedura di TBNA ha fornito un'informazione immediata e diretta riguardo alla qualità del campione ottenuto. Con tale rapidità di esame in sede dei campioni ottenuti con il TBNA, c'è stata una tendenza, con una significatività limite ($p = 0,06$), verso una diminuzione della frequenza di inadeguatezza del materiale ottenuto con questa tecnica.

Conclusioni: L'esecuzione del TBNA è migliorata nel tempo. L'aumento della resa e della sensibilità dei campioni durante un periodo di 43 mesi suggerisce l'impatto di maggiori interventi educativi e di esperienza. Anche l'esame rapido in loco è stato indispensabile per il miglioramento dell'accuratezza diagnostica. La progressiva acquisizione di abilità riguardo all'uso degli aghi citologici dovrebbe precedere l'uso dell'ago istologico per tali propositi di biopsia. In casi selezionati, l'uso dell'ago istologico da 19-gauge ha aumentato la resa diagnostica del TBNA.

(CHEST Edizione Italiana 2004; 2:40-48)

Parole chiave: broncoscopia; linfonodo; agoaspirato transbronchiale

Abbreviazioni: ATS = American Thoracic Society; EBUS = ecografia endobronchiale; LELC = carcinoma tipo linfopitelioma; LN = linfonodo; NSCLC = tumore del polmone non a piccole cellule, PET = tomografia ad emissione di positroni; PET/TC = sovrapposizione di tomografia ad emissione di positroni e tomografia computerizzata; SCLC = tumore del polmone a piccole cellule; TBNA = agoaspirato transbronchiale

Fin dalla prima descrizione di Schieppati¹ nel 1949, l'agoaspirato transbronchiale (TBNA) è diventato una procedura broncoscopica di valore, minimamente invasiva per la diagnosi di linfadenopatia ilo-mediastinica e stadiazione del tumore del polmone, avviando per alcuni pazienti la necessità della mediastinoscopia o della toracotomia.²⁻⁵ Tuttavia, rimane una modalità diagnostica sottoutilizzata e apparirebbe non essere stata sufficientemente enfatizzata nei programmi attuali per l'addestramento degli specializzandi.^{6,7} La limitata accettazione del TBNA sembra, in parte, essere dovuta alla necessità di un addestramento approfondito per la procedura e alla tipica lenta curva di apprendimento che tende a manifestarsi in tentativi di biopsia inefficaci dal punto di vista diagnostico.^{6,7} Questo può portare conseguentemente all'idea che il TBNA non sia particolarmente utile per tale scopo. In questo lavoro, presentiamo una panoramica della nostra esperienza con la tecnica.

MATERIALI E METODI

Tutti i TBNA presentati sono stati effettuati tra il primo settembre 1999 e il 31 marzo 2003 al Sun Yat-Sen Cancer Center, un ospedale di 180 posti letto, e sono state revisionate per questo studio. I pazienti selezionati per il TBNA da un pneumologo (L.H.H.) comprendevano quelli per cui il TBNA è stato usato per la stadiazione del mediastino di un tumore del polmone, pazienti con linfadenopatia ilo-mediastinica o sottomucosa e tumori peribronchiali. Il TC è stato effettuato in tutti i pazienti. Con lo scopo di standardizzare la tecnica del TBNA e la nomenclatura usata dai broncoscopisti e dai radiologi nella stadiazione del cancro del polmone, Wang⁸ ha proposto uno schema di classificazione identificando 11 stazioni linfonodali (LN) accessibili sulla base dell'anatomia basata sulle immagini TC, così come punti ben definiti dell'albero bronchiale per il posizionamento degli aghi. L'intento di questa classificazione non era quello di trovare una sostituzione per il sistema dell'American Thoracic Society (ATS) ma quello di semplificare la tecnica del TBNA per i broncoscopisti. Nel campionare le linfadenopatie ilo-mediastiniche abbiamo seguito il sistema di mappaggio proposto da Wang.⁸ Mentalmente alternavamo le scansioni TC di destra e di sinistra per aiutare a visualizzare la localizzazione anatomica dei LN mentre effettuavamo la procedura di TBNA. Le uniche stazioni di LN che appaiono essere al di là dell'abilità di campiona-

mento mediante TBNA sono i linfonodi paravascolari o artero-vascolari, poiché una struttura vascolare è posta tra la via aerea e i LN. Quando queste stazioni sono le uniche coinvolte (nello specifico una situazione rara), una procedura alternativa alla mediastinotomia può essere un agoaspirato percutaneo sotto guida fluoroscopica o TC. Tutti i campioni dei TBNA sono stati ottenuti mediante un videobroncoscopio flessibile (BF type1-T240; Olympus Corporation; Tokyo, Japan) utilizzando aghi standard retrattili da citologia, da 21 gauge di 15 mm di lunghezza (SW221; Mill-Rose Laboratories; Mentor, OH) o di 13 mm di lunghezza con un buco laterale (NA-2C-1; Olympus Corporation). L'ago da istologia da 19 gauge (MW319; Mill-Rose Laboratories) è stato introdotto approssimativamente nel mese di settembre 2002. La procedura è stata effettuata in maniera simile a quella descritta in precedenza da colleghi ben addestrati con il paziente in sedazione cosciente.⁵ L'ago è stato inserito attraverso la parete bronchiale utilizzando l'iniezione diretta, la spinta o sfruttando un colpo di tosse del paziente.⁵ Tutte queste tecniche sono state utilizzate singolarmente o in associazione per la penetrazione completa dell'ago attraverso la parete tracheo-bronchiale. Il campione era quindi incamerato nel lume dell'ago e rapidamente espulso su di un vetrino mediante introduzione di aria nella siringa. Un altro vetrino è stato utilizzato per comprimere e spalmare il campione che è stato immediatamente fissato in una bottiglietta di alcool al 95% quindi colorato con il metodo di Papanicolau. Il vetrino originale asciugato all'aria è stato colorato con il metodo di Riu,⁹ ed esaminato immediatamente da un tecnico citologo (J.S.K.). In alcuni casi, una coppia di campioni, uno sul vetrino e l'altro in forma liquida, sono stati mandati al laboratorio di citologia. I campioni liquidi sono stati processati con citospina e bloccatore cellulare, quindi colorati con il metodo di Papanicolau. In alcuni casi sono stati condotti degli studi immunocistochemici. I criteri di adeguatezza della tecnica di biopsia erano la presenza di cellule maligne o di cellule linfoidi benigne che indicavano che il campione era stato ottenuto da un LN o, in alternativa, l'abilità di diagnosticare una specifica malattia non neoplastica dal campione. Sono stati ottenuti campioni addizionali come spazzolati, lavaggi e biopsie con pinze a seconda della localizzazione e dell'accessibilità del tumore primitivo. Effettuare il TBNA prima delle procedure sopra menzionate e introducendo il broncoscopio senza aspirazione ha aiutato a minimizzare la contaminazione dei campioni con secrezioni bronchiali cariche di cellule tumorali. È stato evitato di pungere un'area interessata dal processo patologico. Le lesioni del lobo superiore di destra che aggettavano nel mediastino sono state interpretate con cautela, poiché il TBNA in questi casi poteva campionare falsamente il tessuto polmonare stesso. Queste precauzioni hanno ridotto il rischio di risultati falsi-positivi e portato ad una specificità per la malignità del 100%. Una diagnosi finale di malattia maligna è stata basata sui risultati delle analisi dei campioni di anatomopatologi certificati. Una diagnosi di malattia benigna è stata basata su risultati di analisi patologiche e follow-up clinico. La sensibilità e l'accuratezza per una corretta diagnosi è stata determinata utilizzando le seguenti definizioni:

$$\% \text{ di sensibilità} = \frac{\text{veri-positivi}}{(\text{veri-positivi} + \text{falsi-negativi})} \times 100\%$$

$$\% \text{ di accuratezza} = \frac{(\text{veri-positivi} + \text{veri-negativi})}{\text{pazienti totali}} \times 100\%$$

Riguardo gli aspetti educativi, il processo di apprendimento dei broncoscopisti del centro è iniziato nel mese di luglio 1998 con un breve insegnamento del TBNA da parte di un broncoscopista esperto nell'uso della tecnica, seguito dalla frequenza di diversi convegni educativi oltreoceano o incontri tenuti da mani esperte, alcuni dei quali comprendevano la Seventh Annual

*Dalla Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dott. Hsu), Division of Thoracic Surgery (Dott. Liu), Department of Pathology (Sig. Ko), Koo Foundation Sun Yat-Sen Cancer Center, Taipei, Taiwan.

Manoscritto ricevuto il 7 marzo 2003; revisione accettata il 3 settembre 2003.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (e-mail: permissions@chestnet.org).

Corrispondenza: Li-Han Hsu, MD, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Sun Yat-Sen Cancer Center, 125 Lih-Der Rd, Pei-Tou District, Taipei, Taiwan; e-mail: lhhsu@mail.kfcc.org.tw

(CHEST 2004; 125:532-540)

Scientific Assembly of the American Association of Bronchology tenutasi a Chicago nel mese di ottobre 1999, l'Eleventh World Congress for Bronchology tenutosi nel mese di giugno 2000 a Yokohama, Giappone, e il Thoracic Endoscopy Panorama tenutosi nel mese di aprile 2001 a Marsiglia, Francia. In questi convegni internazionali è stata mostrata ripetutamente una cassetta istruttiva accompagnata dall'opportunità per i partecipanti di esercitarsi con un modello di polmone. Le indicazioni per il TBNA sono state anche sottolineate agli incontri di gruppo multidisciplinari di oncologia toracica tenutisi nel nostro ospedale. Un chirurgo toracico ha contribuito agli sforzi educativi in considerazione della migliore conoscenza del chirurgo dell'esatta localizzazione dei LN nel mediastino e nelle aree ilari e la loro relazione spaziale per un punto di prelievo appropriato per il TBNA. Un'augmentata comunicatività tra il broncoscopista ed il tecnico citologo è stata raggiunta caso per caso. Il tecnico citologo ha presenziato alla procedura broncoscopica regolarmente per promuovere uniformità nel processare i campioni del TBNA. In questo modo è stato possibile dall'inizio alla fine effettuare un rapido esame in loco del TBNA.

RISULTATI

Tra i 549 pazienti sottoposti a broncoscopia diagnostica, 90 possedevano i criteri di inclusione nello studio, con 66 pazienti che presentavano linfadenopatie ilo-mediastiniche e 24 pazienti che mostravano lesioni sottomucose e/o peribronchiali. Di questi 90 pazienti, 26 erano donne. L'età media era di 57,4 anni (intervallo, 20-84 anni). Sono state campionate le seguenti: stazioni LN ilo-mediastiniche (n = 87), carena anteriore (n = 10), carena posteriore (n = 5), paratracheali di destra (n = 30), paratracheali di sinistra (n = 2), bronco principale di destra (n = 8) bronco principale di sinistra (n = 1), ilo superiore destro (n = 7), sottocarenali (n = 10), ilo inferiore destro (n = 2), sottocarenali bassi (n = 2), ilari di sinistra (n = 9) e una stazione paratracheale destra alta (stazione ATS 2R) [Figura 1, *in alto*, A], con una media di 2,2 passaggi di ago per ogni sede campionata. In 78 pazienti è stata ottenuta una diagnosi di malignità. Sette pazienti presentavano una malattia metastatica come un tumore esofageo (due casi), tumore della mammella, tumore cervicale, tumore laringeo, tumore nasofaringeo e tumore retroperitoneale (un caso ognuno). Tre pazienti presentavano un linfoma ed un paziente aveva un carcinoma timico con metastasi. Gli altri 67 pazienti presentavano un tumore broncogeno comprendendo 52 tumori non a piccole cellule (NSCLC) e 15 tumori a piccole cellule (SCLC). Il TBNA è risultato positivo per malignità in 59 pazienti, comprendendo tumore broncogeno (n = 50), carcinoma metastatico di origine extrapolmonare (n = 7) e linfoma (n = 2). L'esame citologico ha mostrato i seguenti risultati: adenocarcinoma (n = 20), carcinoma squamocellulare (n = 17), SCLC (n = 15) e carcinoma indifferenziato (n = 5). In un caso a testa sono state identificate mediante l'uso di un ago MW319 una sarcoidosi

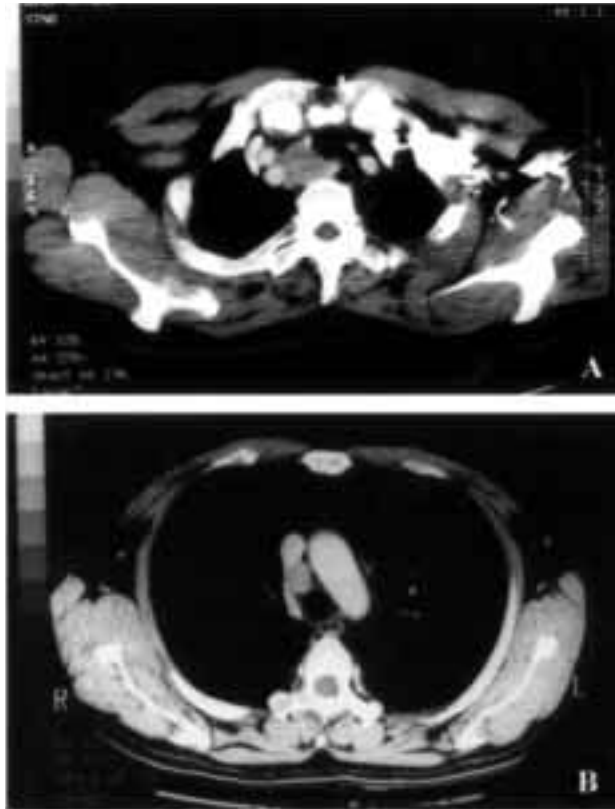


FIGURA 1. *In alto*, A: un uomo di 61 anni sottoposto a TBNA dei LN paratracheali di destra alti (stazione ATS 2R) rivelatisi metastasi da carcinoma squamocellulare compatibile con primitività esofagea. *In basso*, B: un uomo di 39 anni sottoposto a TBNA dei LN paratracheali di destra e carenali posteriori, seguita da spazzolato di LB9, tutte sedi positive per adenocarcinoma.

(Figura 2), una cisti broncogena mediastinica (Figura 3) ed un'adenite tubercolare mediastinica. Per le lesioni ilo-mediastiniche la resa diagnostica ed il processo di sensibilità sono stati rispettivamente del 68,2% (45 su 66 pazienti) e del 75% (45 su 60 pazienti). Per le lesioni sottomucose e peribronchiali la resa diagnostica e la sensibilità sono state rispettivamente del 70,8% (17 su 24 pazienti) e dell'80,9% (17 su 21 pazienti). In 15 pazienti che presentavano lesioni mediastiniche è stata ottenuta una diagnosi patologica specifica utilizzando il TBNA nonostante un normale aspetto della via aerea. La sede più comune di aspirazione è stata la stazione dei LN paratracheali di destra, con una diagnosi ottenuta con questa procedura per 18 su 30 pazienti. Il TBNA è stato la metodica diagnostica unica per 27 pazienti. Ventidue pazienti, prima di essere sottoposti a TBNA nella nostra istituzione, erano stati sottoposti in altri ospedali a broncoscopia senza risultati definiti.

Per 19 pazienti con NSCLC è stata stabilita la diagnosi e determinata l'inoperabilità del caso in

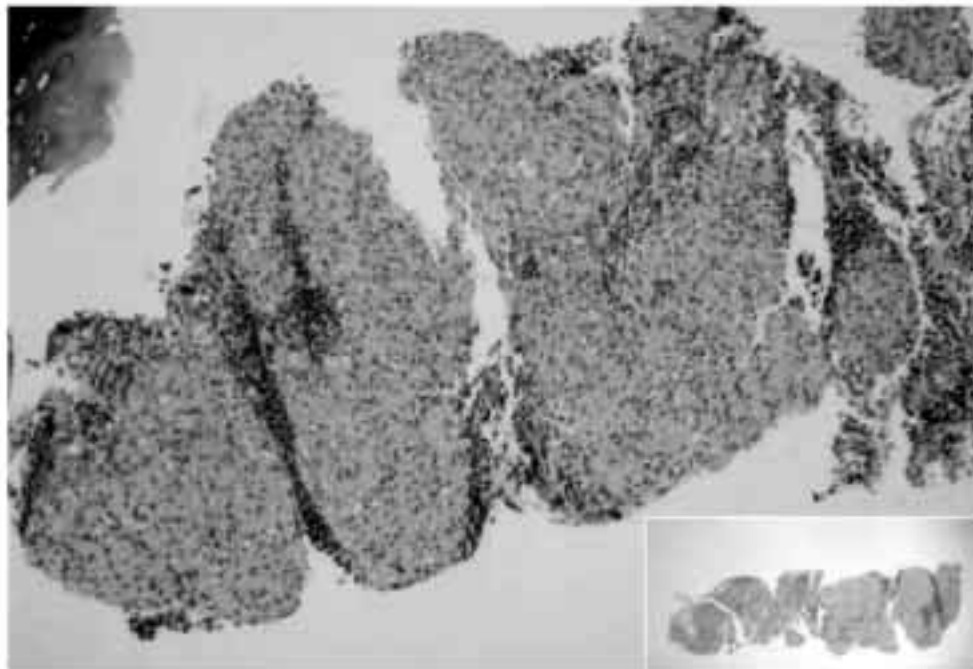


FIGURA 2. Campione istologico ottenuto mediante un TBNA con un ago da 19 gauge che dimostra un granuloma non caseoso compatibile con diagnosi di sarcoidosi in un uomo di 29 anni (ematossilina-eosina, x 100 dell'originale; inserto, x 10 dell'originale del campione reale).

regime ambulatoriale sulla base degli aspirati positivi dei LN della carena e/o paratracheali. In 3 pazienti sono stati trovati positivi i LN paratracheali controlaterali e quelli ilari (Figura 1, *in basso*, B).

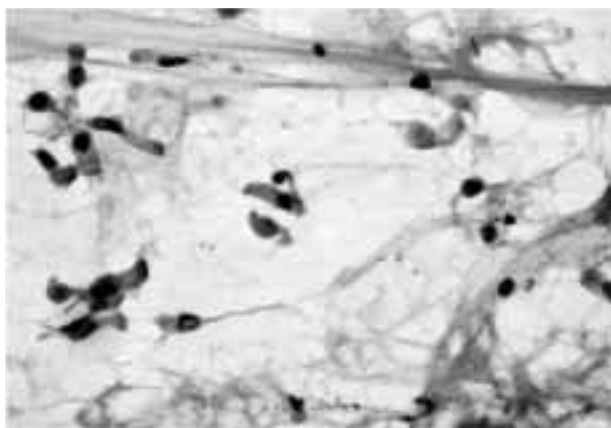


FIGURA 3. Striscio citologico di TBNA di un uomo di 45 anni con una cisti broncogenica mediastinica. Ci sono numerose cellule epiteliali colonnari su uno sfondo di muco (colorazione di Papanicolau, x 400 dell'originale) Non sembrano essere presenti né linfociti né leucociti polimorfonucleati. Soltanto uno scarso quantitativo di liquido rossastro, torbido, viscoso è stato aspirato con un ago da 16 gauge alla mediastinoscopia compatibile con una densità alla TC relativamente maggiore (48,6 unità Housefield) di una tipica densità dell'acqua (da 0 a 20 unità Housefield) nel centro della cisti.

Tra i 28 pazienti per cui il TBNA non è stato diagnostico, è stata riscontrata alla mediastinoscopia una recidiva mediastinica locoregionale in 3 pazienti che erano stati operati per un adenocarcinoma polmonare in stadio I. In un paziente ad una ripetuta biopsia dei LN del collo è stato confermato un linfoma periferico a cellule T. In un paziente è stato diagnosticato in toracotomia un carcinoma timico metastatico. Le altre 14 malignità sono state diagnosticate con materiale broncoscopico prelevato in maniera alternativa o acquisizione di tessuto con metodiche transtoraciche. Tra questi campioni, un paziente è stato trovato affetto da un carcinoma-simil-linfoepitelioma (LELC) del polmone (Figura 4), un'entità rara associata con il virus di Epstein-barr che è stato dimostrato essere prevalente nella Cina del sud.¹⁰ Due pazienti soffrivano di malattie infettive, come la tubercolosi cronica endobronchiale e l'aspergillosi invasiva, queste sono state diagnosticate rispettivamente in toracotomia e con biopsia transtoracica. Quattro pazienti hanno presentato un aspetto relativamente stabile delle lesioni al follow-up nei 6 mesi successivi al TBNA. Tre pazienti non sono tornati per il follow-up. L'accuratezza complessiva della procedura è stata di 75,9% (66 su 87 pazienti).

In questo studio non ci sono state complicanze di sanguinamento. Solo un paziente ha sviluppato febbre con una temperatura fino a 38,6°C nelle 24 ore

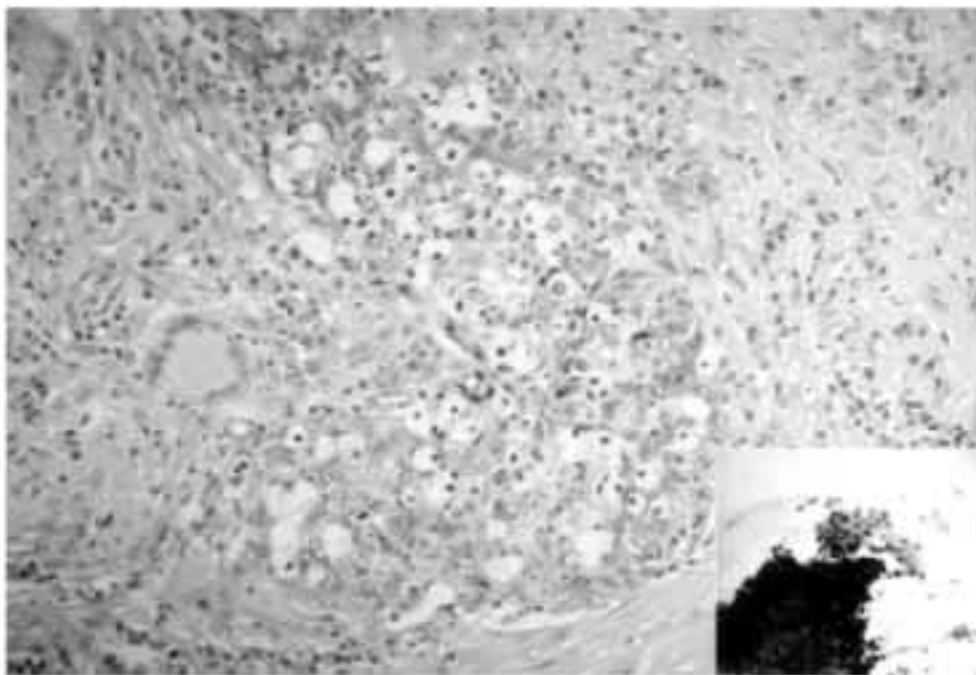


FIGURA 4. Una donna di 60 anni con un LELC del polmone. Agobiopsia TC-guidata che mostra una larga isola di cellule tumorali epiteliodi infiltrate da un'intensa popolazione di linfociti. Si possono vedere inoltre cellule giganti multinucleate (ematossilina-eosina, x 100 dell'originale; inserto, il TBNA mediante ago citologico ha rivelato soltanto un'inflammatione granulomatosa ed una colorazione negativa per acidi).

immediatamente successive al TBNA e allo spazzolato. I riscontri delle colture e dei prelievi di sangue al momento della febbre sono risultati negativi per microrganismi, per cui non è stata istituita alcuna

terapia antibiotica. La febbre è prontamente scomparsa con paracetamolo orale.

Il numero di procedure di TBNA effettuate nel nostro ospedale è aumentato progressivamente tra il

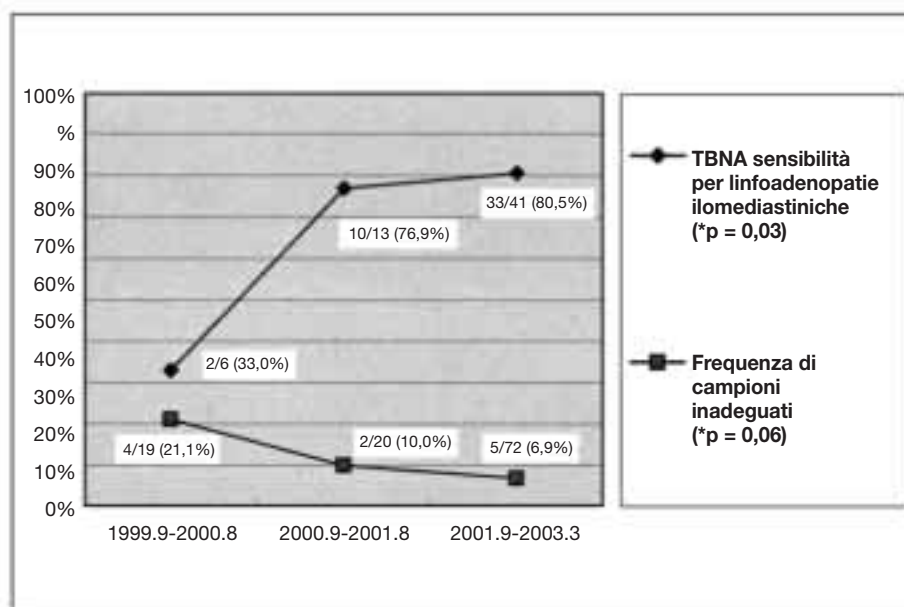


FIGURA 5. Una curva di apprendimento di competenza per il TBNA. *Test esatto di Fisher: significatività accettata per $p < 0,05$.

1999 e il 2003, e la resa diagnostica e la sensibilità associate per i pazienti con linfadenopatia ilo-mediastinica sono aumentate significativamente ($p = 0,03$) durante il periodo di studio (Figura 5). La presenza del tecnico citologo nella sala operatoria durante la procedura di TBNA ha fornito un ritorno immediato e diretto riguardo la qualità relativa dei campioni ottenuti con il TBNA. Durante il periodo di studio l'andamento è stato di una diminuita frequenza, con una significatività limite ($p = 0,06$), di quantità/qualità inadeguata dei campioni ottenuta con la procedura di TBNA.

DISCUSSIONE

Il TBNA "standard" è una procedura sicura, semplice ed una tecnica affidabile. La sua utilità diagnostica per le linfadenopatie ilo-mediastiniche, i tumori peribronchiali e sottomucosi, alcune lesioni visibili esofitiche endobronchiali e noduli periferici di tipo III e IV secondo Tsuboi è stata adeguatamente dimostrata in passato.²⁻⁵ Approssimativamente un terzo dei nostri pazienti che presentavano una diagnosi maligna diagnosticata con il TBNA erano stati precedentemente sottoposti a broncoscopia non diagnostica in altri ospedali. La stadiazione del mediastino con TBNA è un'alternativa efficace,

sicura ed economica all'esplorazione chirurgica del mediastino e può essere effettuata durante un'iniziale broncoscopia diagnostica, come è stato visto nel nostro gruppo di studio per 19 pazienti con NSCLC.^{8,11,12} In passato sono stati riportati estesi artefatti da schiacciamento nel campione della biopsia endobronchiale per casi di SCLC.¹³ Noi crediamo che l'agoaspirazione potrebbe giocare un ruolo critico nello stabilire una diagnosi accurata per questi casi (Figura 6). In linea con l'esperienza di Haponik e coll.,¹⁴ nel nostro studio c'è stata una resa estremamente alta, inclusi i pazienti con SCLC (15 su 15 pazienti, 100%) riflettendo la marcata esperienza del broncoscopista ed anche la migliore qualità dei campioni citopatologici ottenuti con il TBNA.

Nonostante la sua provata sicurezza ed utilità, sembrerebbe che il TBNA continui ad essere sottoutilizzato. Un'indagine condotta dall'American College of Chest Physicians ha dimostrato che negli Stati Uniti soltanto l'11,8% dei pneumologi nel 1991 utilizzava il TBNA.⁶ L'utilizzo è aumentato al 54% nel 2000.⁷ Lo stesso, secondo l'analisi dei consumi degli aghi transbronchiali (dati ottenuti attraverso la cortesia dei distributori dei Mill Rose Laboratories, Inc. e Olympus Corporation), si verifica nella situazione attuale a Taiwan. La ragione principale per tale presunto scetticismo tra i medici per quanto

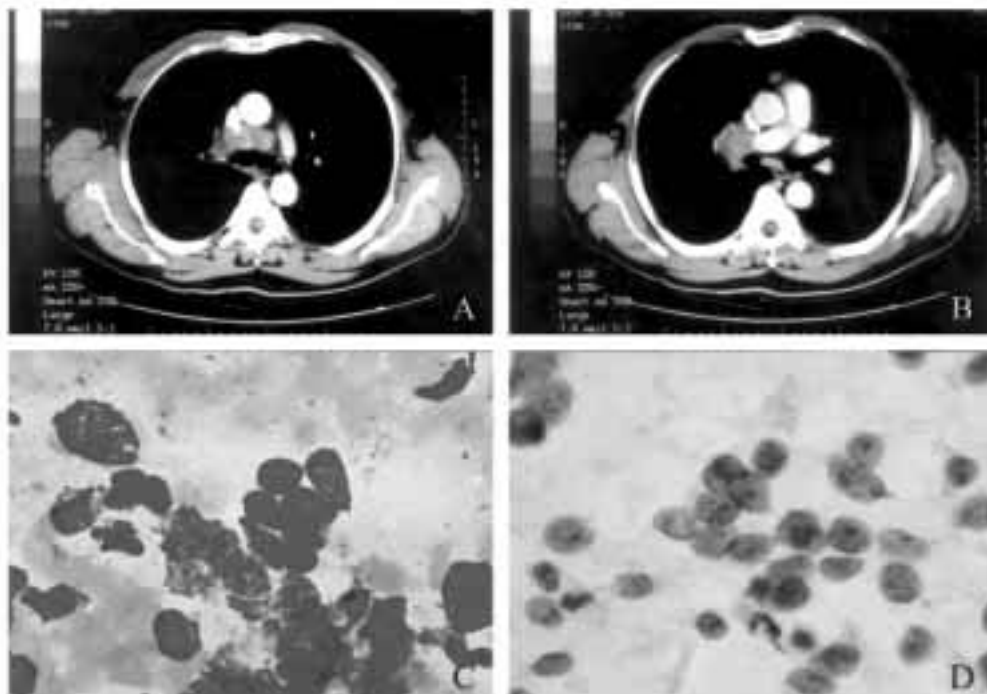


FIGURA 6. In alto a sinistra, A, e in alto a destra, B: un uomo di 52 anni sottoposto a TBNA dei LN della carena anteriore e dell'ilo superiore di destra entrambi positivi per SCLC. In basso a sinistra, C: artefatti da schiacciamento nella colorazione di Riu (x 1.000 dell'originale). In basso a destra, D: colorazione di Papanicolaou (x 1.000 dell'originale).

riguarda il TBNA è collegato al livello percepito di difficoltà della tecnica e alcuni risultati iniziali scoraggianti riguardo l'attuazione. Nel 1998, Haponik e coll.¹⁴ hanno mostrato che dopo un periodo di addestramento di 3 anni il successo di resa del TBNA è aumentato dal 21,4 al 47,6%, e l'incidenza di ottenere un campione non adeguato è diminuita dal 10,5 al 2% durante questo periodo.¹⁴ Nello stesso modo, nel 1997, De Castro e coll.¹⁵ hanno riportato che, dopo un periodo di addestramento continuo di 24 mesi, la sensibilità del TBNA è stata capace di migliorare dal 32 al 78%. De Castro e coll.¹⁵ hanno calcolato che per ottenere risultati accettabili con il TBNA e un buon profitto per una buona tecnica è necessario un periodo di addestramento approssimativamente di 50 procedure. Paragonandola a lavori precedenti, abbiamo tracciato una curva di apprendimento individuale per broncoscopisti verificata in un centro di tumori, e che deve essere seguita da broncoscopisti che hanno già terminato un regolare programma di addestramento pneumologico. Durante il periodo di studio iniziato a luglio 1998, noi crediamo che siano stati determinanti nella esecuzione del TBNA una serie di convegni educativi oltreoceano e di gruppi di lavoro con corsi pratici. Considerato che la relativa utilità dell'esaminazione immediata per la resa diagnostica del TBNA non può essere superenfaticata, abbiamo adottato questo metodo e continuato a modificare la tecnica per preparare i campioni citologici ottenuti con il TBNA attraverso il periodo di studio, cosa che è stata anche indispensabile per la promozione della tecnica.^{16,17} Alcuni videobroncoscopi di ultima generazione dimostrano una risoluzione maggiore paragonati con fibrobroncoscopi vecchio stile; tale innovazione e sofisticazione tecnologica ha aiutato il broncoscopista a decidere dove dovrebbe essere idealmente localizzato il punto di prelievo. In accordo con la raccomandazione di Mehta e coll.,⁵ noi suggeriamo che il pneumologo debba effettuare una serie di aspirazioni con successo con un ago da citologia prima di cimentarsi con l'uso di aghi istologici. Crediamo che il fatto che la resa del TBNA tende a variare tra i differenti studi possa essere parzialmente attribuita alle differenti soglie considerate come necessarie per effettuare la tecnica, come verificato da diversi medici in diverse istituzioni, nonostante sia diventato evidente che l'aumentata resa del TBNA ha portato ad un alto livello di soddisfazione e confidenza con la tecnica.

Studi futuri si concentreranno sulle ragioni del fallimento nell'aver una diagnosi corretta mediante TBNA e tenteranno di occuparsi di queste problematiche direttamente. Localizzare esattamente una lesione dipende dalla dimensione e dalla sede della lesione e anche da un numero di fattori tecnici che

condizionano la posizione dell'ago. Anche la natura specifica dei cambiamenti patologici sottostanti può influenzare la resa del TBNA. L'avvento dell'uso dell'ago da istologia da 19 gauge per il TBNA che permette di ottenere un frustolo di tessuto è stato non solo una diagnostica più sensibile e specifica e uno strumento di stadiazione per il tumore del polmone, ma è anche raccomandato nel sospetto di linfoma, sarcoidosi o infiammazione granulomatosa (adenite tubercolare mediastinica).^{18,19} Nel nostro studio, due pazienti che presentavano caratteristiche di linfoma hanno avuto la diagnosi in seguito all'uso di un ago MW319. L'uso di tale ago può essere valido anche per la diagnosi del LELC "endemico" (Figura 4) ed infatti è preferibile per confermare la recidiva loco-regionale mediastinica di tumore del polmone in seguito a chirurgia. Per questa ultima opzione, la scarsa infiltrazione di cellule tumorali all'interno della densa area fibrotica secondaria ai cambiamenti postoperatori ha portato frequentemente ad un risultato negativo utilizzando un ago da citologia come visto in tre dei nostri pazienti. L'applicazione del TBNA ha supportato la diagnosi di cisti broncogenica mediastinica per uno dei nostri pazienti dimostrando uno sfondo mucoide con una preponderanza di cellule epiteliali colonnari bronchiali individuali e a tappeto e una cospicua assenza di linfociti e leucociti polimorfonucleati (Figura 3).²⁰ L'otturatore da 21 gauge all'interno dell'ago da 19 gauge previene l'otturazione da parte un pezzo di tessuto proveniente dall'albero bronchiale, il che inoltre utilizzando questo ago aiuta a fare della tecnica del TBNA una buona opzione per una diagnosi accurata. Nel nostro studio, in un paziente con apparente carcinoma di Merkel della cute ad origine dalla spalla sinistra è stata anche notata una massa nel lobo medio del polmone. L'uso dell'ago 21 gauge ha rivelato un piccolo tumore a cellule blu rotonde, mentre l'uso dell'ago da 19 gauge per il TBNA ha fornito materiale adeguato di biopsie per successivi studi immunoistochimici. Un risultato di colorazione nucleare positivo per il fattore-1 di trascrizione della tiroide e negativo per citocheratina 20 ha supportato la diagnosi di SCLC primitivo per questo paziente piuttosto che di tumore metastatico di Merckel proveniente dalla cute.

Sono state proposte da vari autori diverse tecniche di attuazione del TBNA: fluoroscopia, ecografia, broncoscopia virtuale, metodiche TC guidate e posizionamento della punta broncoscopica in tempo-reale mostrate su immagini acquisite con la TC.²¹⁻²⁶ La questione di quanto l'applicazione ottimale delle immagini in tempo-reale tale da ottimizzare il costo ed il tempo migliorerà la sensibilità e l'uso del TBNA è ancora da chiarire e giustifica ulteriori studi.²⁷⁻²⁹ L'ago aspirato transesofageo eco-guidato si

è sviluppato inizialmente come un'utile procedura per il campionamento dei LN sottocarenali, aortopolmonari e paraesofagei.³⁰ Per l'ecografia endobronchiale (EBUS), il catetere ad ultrasuoni è inserito attraverso il canale operativo del broncoscopio e quindi è impossibile l'immagine in tempo reale. Shannon e coll.²¹ in uno studio prospettico randomizzato del 1996, hanno effettuato 82 procedure su 80 pazienti per delineare se il TBNA eseguito mediante EBUS paragonato con il TBNA standard potesse migliorare la sensibilità per determinare i LN coinvolti dalla neoplasia; questi autori non hanno trovato differenze significative tra la sensibilità (82,6% vs. 90,5%), specificità (100%) o accuratezza diagnostica (86,7% vs. 91,7%) delle due tecniche, ed hanno anche riportato una generale diminuzione nel numero di aspirati serviti per confermare la malignità, anche se la differenza non ha raggiunto la significatività. Per quelli che non sono familiari con l'uso del TBNA da solo, che temono la possibilità di pungere qualcuno dei grossi vasi, tuttavia la guida della EBUS ridurrà indubbiamente la curva di apprendimento per una conduzione competente del TBNA. Inoltre, potrebbe essere probabile che nei prossimi anni diventi disponibile per il broncoscopio come lo è per l'esofagoscopio un trasduttore ad ultrasuoni integrato nel broncoscopio con un canale operativo separato.³¹

La tecnica più promettente per aumentare la resa del TBNA è la TC-fluoroscopia. Questa tecnica utilizza immagini ricostruite ottenute dall'uso di una TC spirale per fornire in tempo reale l'esposizione da sei ad otto immagini per secondo. Come riportato da Maryland e Boston, l'esperienza apparirebbe essere di rilievo per i pazienti sottoposti a TBNA che sono stati precedentemente sottoposti a procedure analoghe diagnostiche, o per cui la localizzazione e/o la dimensione delle lesioni sono state giudicate essere troppo difficoltose per la diagnosi con la tecnica standard.^{23,24} Nello studio di White e coll. del 2000,²³ l'accuratezza complessiva del TBNA guidato con TC-fluoroscopia è stata stimata in 10 e 12 lesioni mediastiniche (83%) e la dimensione media linfonodale era di 1,7 cm (intervallo 1-2,9 cm). Sempre nel 2000, Goldberg e coll.²⁴ hanno utilizzato una tecnica di controllo veloce con TC-fluoroscopia (la fluoroscopia è stata effettuata velocemente in seguito all'inserimento dell'ago) per guidare il TBNA di 18 LN con un diametro che andava da 0,8 a 2,4 cm per uno studio di 12 pazienti consecutivi che erano stati sottoposti a TBNA standard non diagnostica. La TC-fluoroscopia ha documentato un posizionamento inadeguato in 48 dei 116 passaggi dell'ago (41,3%). Per nove pazienti è stata diagnosticata una malattia maligna, mentre per tre pazienti è stata diagnosticata una malattia benigna; tuttavia,

l'uso di approssimativamente un ora di tempo di TC apparirebbe essere inattuabile in molti ospedali. Noi siamo in accordo con Turner e Brickey²⁸ che nonostante l'immagine in tempo reale possa essere un'utile aggiunta in certi casi, sembrerebbe essere prematuro rimpiazzare la tecnica standard del TBNA.

Il gruppo dell'Università del Michigan ha effettuato una metanalisi³² sostenendo il valore relativo della tomografia ad emissione di positroni (PET) con 2-[18 fluorine]fluoro-desossi-D-gluocoso per 514 pazienti come riportato dagli autori di 14 studi condotti nel periodo dal 1994 al 1998 (29 studi, 2.226 pazienti). La stima complessiva della metodica diagnostica e il riassunto delle curve operative hanno dimostrato che la PET è stata significativamente più accurata della TC nell'evidenziare metastasi linfonodali nei pazienti con NSCLC ($p < 0,001$). La sensibilità e la specificità media ($\pm 95\%$, intervallo di confidenza) sono state rispettivamente di $0,79 \pm 0,03$ e $0,91 \pm 0,02$ per la PET e $0,60 \pm 0,02$ e $0,77 \pm 0,02$ per la TC. Questi autori concludono che la PET è superiore alla TC per la stadiazione mediastinica del NSCLC, indipendentemente dall'indice di prestazione ed il contesto clinico delle immagini PET. Nel 1999, Vansteenkiste e Mortelmans³³ hanno rivisto la loro esperienza in 105 pazienti con un'analisi di 980 stazioni LN, con una riportata accuratezza complessiva della PET di 85%, significativamente migliore di quella della TC (64%); la correlazione visiva delle immagini PET e TC ha migliorato l'accuratezza al 90%. Per la PET interpretata con la TC, il valore predittivo negativo era del 93%. La tecnologia di stadiazione mediastinica di generazione corrente, chiamata sistema d'integrazione d'immagini PET e TC (PET/TC), è stata introdotta nel nostro ospedale nel luglio 2002. La sua introduzione e il suo impiego possono diminuire la probabilità d'effettuazione del TBNA accettando risultati negativi della PET/TC per la stadiazione mediastinica come base per procedere ad una toracotomia curativa, anche se una piccola frazione di pazienti può rivelare un coinvolgimento di LN non rivelati dalla PET/TC. Tuttavia, non ci sentiamo di negare ad un paziente un'opportunità di una potenziale resezione curativa basata su un valore predittivo positivo della PET di 83% che aumenta fino a 86% con l'uso delle immagini TC. Di conseguenza, la PET/TC fornisce un modello più accurato comunicando un'informazione funzionale e una relazione spaziale delle strutture anatomiche indipendentemente dalla dimensione del LN, per facilitare la biopsia delle sedi positive compatibili con malattia non resecabile.

La collaborazione tra chirurghi toracici, pneumologi, oncologi ed anatomopatologi è essenziale per