

Hot Topics in Pneumologia Interventistica

VOLUME 3

a cura di
LORENZO CORBETTA



STRUMENTI
PER LA DIDATTICA E LA RICERCA
ISSN 2704-6249 (PRINT) | ISSN 2704-5870 (ONLINE)

– 210 –

MASTER IN PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA

Comitato ordinatore a.a. 2016/2017

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

Daniela Brazzini

Lorenzo Picchiotti

**Hot Topics
in Pneumologia Interventistica**

Volume 3

a cura di
Lorenzo Corbetta

Firenze University Press
2019

Hot Topics in Pneumologia Interventistica : volume 3 / a cura di Lorenzo Corbetta. – Firenze : Firenze University Press, 2019. (Strumenti per la didattica e la ricerca ; 210)

<https://www.fupress.com/isbn/9788864539539>

ISSN 2704-6249 (print)

ISSN 2704-5870 (online)

ISBN 978-88-6453-952-2 (print)

ISBN 978-88-6453-953-9 (online)

Progetto grafico di Alberto Pizarro Fernández, Lettera Meccanica SRLs



Revisori:

Lucio Michieletto, direttore U.O. Pneumologia Ospedale dell'Angelo di Mestre (VE)

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

Loris Ceron, ex 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 8° Master in Pneumologia Interventistica a.a. 2016/2017.

Certificazione scientifica delle Opere

Tutti i volumi pubblicati sono soggetti a 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 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 (www.fupress.com).

Consiglio editoriale Firenze University Press

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

📄 L'edizione digitale on-line del volume è pubblicata ad accesso aperto su www.fupress.com.

La presente opera è rilasciata nei termini della licenza Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/legalcode>). La licenza permette di condividere l'opera, nella sua interezza o in parte, con qualsiasi mezzo e formato, e di modificarla per qualsiasi fine, anche commerciale, a condizione che ne sia menzionata la paternità in modo adeguato, sia indicato se sono state effettuate modifiche e sia fornito un link alla licenza.

© 2019 Firenze University Press

Pubblicato da Firenze University Press

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

*This book is printed on acid-free paper
Printed in Italy*

Indice

INTRODUZIONE <i>Lorenzo Corbetta</i>	7
EBUS-STAT MODIFICATO: UNA NUOVA PROPOSTA PER GLI 'ITEMS 8-9-10' <i>Donatella Amico, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta</i>	9
THE TREATMENT OF SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX WITH MEDICAL THORACOSCOPY: TREVISO EXPERIENCE <i>Cosimo Catino, Paolo Lucernoni, Francesca Savoia, Lorenzo Corbetta</i>	17
LA MICROBIOLOGIA FORNISCE UN CONTRIBUTO LIMITATO ALLA DIAGNOSI DI TUBERCOLOSI INTRATORACICA CON EBUS-TBNA <i>Marco Ferrari, Rocco Trisolini, Lorenzo Corbetta</i>	31
IL TRATTAMENTO ENDOSCOPICO DELLE CONTUSIONI POLMONARI NEL POLITRAUMA: REVISIONE DELLA LETTERATURA. LA NOSTRA ESPERIENZA <i>Gerlando Fiorica, Antonio Marotta, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta</i>	41
BIOLOGICAL MARKERS IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER: PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1 EXPRESSION <i>Anna Talia Giaccione, Cosimo Franco, Lorenzo Corbetta</i>	57
APPROCCIO STATISTICO ALLA STADIAZIONE MEDIASTINICA NEL NSCLC: USO DEL SOFTWARE M.E.S.S.I.A. IN UNA COORTE RETROSPETTIVA <i>Paolo Gambardella, Loris Ceron, Lucio Michieletto, Lorenzo Corbetta</i>	63
I BRONCOSCOPI MONOUSO IN EMERGENZA <i>Francesco Italia, Michela Bezzi, Lorenzo Corbetta</i>	77

6 Hot Topics in Pneumologia Interventistica

TRAINING E COMPETENCE NELL'ECOGRAFIA ENDOBRONCHIALE (ENDOBRONCHIAL ULTRASOUND: EBUS) <i>Nikolaos Loridas, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta</i>	85
LA NOSTRA ESPERIENZA SULLO STENT SILICONICO NELLA TRACHEOBRONCOMALACIA DELL'ADULTO <i>Filippo Di Ruzza, Maurizio Marcelli, Lorenzo Corbetta</i>	97
ORGANIZZAZIONE DI UNA RETE DI PNEUMOLOGIA INTERVENTISTICA REGIONALE <i>Maria Cristina Monni, Luigi Arru, Lorenzo Corbetta</i>	99
ESPRESSIONE DI PD-L1 (PROGRAMMED DEATH-LIGAND 1) IN PAZIENTI CON NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC): ANALISI DELLA NOSTRA CASISTICA DI PRELIEVI TRANSBRONCHIALI E CAMPIONI BIOPTEICI <i>Valeria Pasini, Camilla Eva Comin, Lorenzo Corbetta</i>	109
EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELL'EBUS-TBNA ESEGUITO IN SEDAZIONE COSCIENTE CON MIDAZOLAM E MEPERIDINA <i>Roberto Piro, Carla Galeone, Giulia Patricelli, Lorenzo Agostini, Lorenzo Corbetta, Nicola Facciolongo</i>	121
DOUBLE GUIDANCE (ULTRASOUND-VIDEO) PERCUTANEOUS TRACHEOSTOMY IN ICU FOR ADULT PATIENTS: A SAFE APPROACH TO REDUCE COMPLICATIONS AND SAVE COSTS IN ROUTINE PROCEDURES <i>Roberto Sabatini, Maurizio Gerecitano, F Calimici</i>	133
'POINT OF CARE ULTRASONOGRAPHY' AN INTRIGUING CHALLENGE FOR PULMONOLOGIST <i>Lucia Sammiccheli, Maurizio Zanobetti, Filippo Pieralli, Lorenzo Corbetta</i>	145
LE STENOSI BRONCHIALI COME COMPLICANZA DEL TRAPIANTO POLMONARE: REVISIONE DELLA LETTERATURA E NOSTRA ESPERIENZA <i>Francesco Tarantini, Giuseppe Ciaravino, Piercarlo Parigi, Lorenzo Corbetta</i>	155
IL RUOLO DELLA RE-BIOPSIA POLMONARE NELLA RESISTENZA EGRF T790M MEDIATA IN PAZIENTI CON NSCLC LOCALMENTE AVANZATO O METASTATICO <i>Elena Torricelli, Francesca Mazzoni, Lorenzo Corbetta</i>	169
IDONEITÀ QUALI-QUANTITATIVA DEI PRELIEVI NEI CARCINOIDI <i>Anna Viziello, Giuseppe Marcianò, Lorenzo Corbetta</i>	179

Introduzione

Lorenzo Corbetta

L'Endoscopia Toracica ha avuto negli ultimi anni un rapido sviluppo grazie alla disponibilità di nuovi e più accurati strumenti per l'ispezione dell'albero bronchiale e allo sviluppo di numerose nuove procedure interventistiche per la diagnosi e il trattamento delle lesioni bronco-polmonari. Per tale motivo, è stato adottato a livello internazionale il termine di Pneumologia Interventistica per definirne il ruolo strategico nella Pneumologia moderna per la diagnosi ed il trattamento di malattie neoplastiche dei bronchi, del polmone e della pleura, malattie interstiziali polmonari, patologia infettiva e stenosi tracheobronchiali, e il carattere interventistico di procedure come la biopsia bronchiale e transbronchiale, l'agoaspirazione transbronchiale (TBNA), la disostruzione tracheobronchiale laser assistita, il posizionamento di protesi e la gestione delle vie aeree artificiali. In questo nuovo scenario diventa sempre più importante per lo specialista pneumologo acquisire competenze teorico-pratiche in Pneumologia Interventistica attraverso un insegnamento post-universitario mirato e di lunga durata che parta dalle basi fisiopatologiche delle malattie respiratorie per arrivare all'acquisizione delle principali manualità proprie della disciplina. Il Master ha pertanto l'obiettivo di formare uno pneumologo polivalente con competenze professionali in broncoscopia diagnostica e operativa, toracoscopia, gestione delle vie aeree artificiali attraverso il contributo sinergico di docenti Universitari e Ospedalieri. L'8° Master di Pneumologia Interventistica fa seguito alla positiva esperienza delle 7 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 150 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 8 Lorenzo Corbetta 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 8° Master di II livello dell'a.a. 2016/2017 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.

EBUS-STAT modificato: una nuova proposta per gli 'items 8-9-10'

*Donatella Amico, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

La procedura broncoscopica di campionamento dei linfonodi ilari e mediastinici con metodica eco-guidata (EBUS-TBNA) rappresenta oggi la tecnica più utilizzata per la diagnosi, la stadiazione e la tipizzazione molecolare del cancro del polmone in virtù della sua elevata sensibilità e del basso tasso di complicanze¹.

Le Linee guida attuali dell'American College of Chest Physicians (ACCP), dell'European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) e della Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) riguardanti la stadiazione del cancro del polmone suggeriscono di prediligere EBUS-TBNA (Endobronchial Ultrasound-guided Transbronchial Needle Aspiration) e EUS-FNA (Endoscopic Ultrasound Fine Needle Aspiration) a qualsiasi tecnica chirurgica, utilizzandoli come prima scelta^{2,3,4}.

L'EBUS TBNA è inoltre un'utile modalità nella valutazione di altri disordini mediastinici tra cui sarcoidosi, tubercolosi o metastasi da neoplasie extratoraciche⁵.

L'EBUS-TBNA è una tecnica fortemente operatore-dipendente caratterizzata da una lunga curva di apprendimento e, nonostante l'enorme diffusione della metodica, non ci sono ancora linee guida universalmente accettate per la formazione degli pneumologi interventisti in questo ambito che assicurino una uniforme acquisizione di abilità e competenze di base⁶.

La formazione convenzionale comporta che l'operatore esegua la procedura sul paziente sotto la stretta sorveglianza di un supervisore esperto. Questo metodo di apprendimento aumenta i tempi della procedura ed il dosaggio dei farmaci somministrati per la sedazione, la morbilità correlata alla procedura e la probabilità di diagnosi errate⁷.

Un metodo molto più moderno e innovativo di apprendimento è quello che avviene attraverso l'utilizzo di simulatori. La 'simulazione' è un termine generico che si riferisce alla rappresentazione artificiale di un processo del mondo reale che si attua per raggiun-

* Donatella Amico, dirigente medico UOC Pneumologia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano-Pesaro. Piero Candoli, direttore UOC Pneumologia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord, Fano-Pesaro. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze.

gere obiettivi educativi attraverso l'apprendimento esperienziale. L'educazione medica basata sulla simulazione è definita come qualsiasi attività educativa che utilizza strumenti di simulazione per replicare scenari clinici. Sebbene la simulazione in campo medico sia un'acquisizione relativamente nuova, essa è stata utilizzata per molto tempo in altre professioni ad alto rischio come l'aviazione. La simulazione in medicina consente l'acquisizione di competenze tecniche anche relative a procedure invasive, attraverso la pratica. Gli strumenti di simulazione servono come alternativa ai pazienti reali; i tirocinanti possono così commettere errori ed imparare da essi senza la paura di danneggiare il paziente. L'apprendimento basato sulla simulazione è costoso ma è al tempo stesso conveniente se utilizzato correttamente. È stato infatti dimostrato che attraverso il miglioramento delle competenze del medico i costi dell'assistenza sanitaria si riducono e migliora la sicurezza del paziente. Per questo motivo questa metodica di apprendimento è stata proposta per migliorare le competenze sia durante gli studi universitari che nel periodo post-laurea⁸.

Anche in pneumologia interventistica, come in altre branche mediche e chirurgiche, la formazione dello specialista può sfruttare l'utilizzo di simulatori. Il più utilizzato per apprendere le tecniche ecoendoscopiche (EBUS-TBNA in particolare) è il Bronch Mentor EBUS Simulator – Symbionix.

Come già sottolineato, l'EBUS-TBNA è una tecnica operatore-dipendente caratterizzata da una lunga curva di apprendimento. Per apprendere questa tecnica, la formazione basata sulla simulazione è stata validata e si è dimostrata in grado di abbreviare la curva di apprendimento garantendo la competenza di base più precocemente⁹.

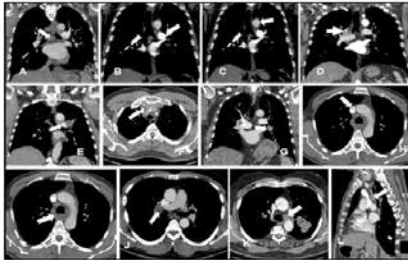
Il simulatore può essere inoltre utilizzato per fornire una valutazione affidabile e valida della competenza in EBUS-TBNA ed essere di aiuto nelle certificazioni¹⁰. I programmi di formazione in ambito medico e quindi anche in pneumologia interventistica per quanto riguarda l'EBUS-TBNA sono numerosi e, sebbene siano molto utili per familiarizzare con le nuove tecniche procedurali, sono molto diversi fra loro sia nei programmi che nella qualità della istruzione offerta; questo, insieme con la necessità di documentare oggettivamente la competenza procedurale di ciascun professionista e i suoi progressi nel tempo, ha fatto sì che si cercassero parametri oggettivi per misurare le abilità. Per quanto riguarda l'EBUS-TBNA, le competenze di ciascuno vengono misurate mediante l'utilizzo dell'EBUS-STAT (Endobronchial Ultrasound Skills and Tasks Assessment Tool) che è un questionario che viene compilato in parte dall'operatore, in parte da un supervisore esperto che osserva l'operatore durante la procedura EBUS. Questo strumento è già stato provato e validato sia su procedure broncoscopiche reali¹¹ che più recentemente su simulatori di realtà virtuale¹².

EBUS-STAT è stato proposto per la prima volta come parte del *Bronchoscopy education project*¹³. Si tratta di un metodo di valutazione composto da 10 sezioni specificamente progettato per essere utilizzato nella verifica dell'apprendimento della procedura EBUS-TBNA. I punti da 1 a 7 testano le abilità tecniche e pratiche, mentre gli elementi da 8 a 10 (Figg. 1, 3, 5) permettono di valutare le conoscenze in campo di Tomografia Computerizzata (TC) e broncoscopia ecoguidata (EBUS), in particolare valutano l'abilità nel riconoscimento delle strutture e delle sedi e la correlazione delle immagini.

L'EBUS-STAT che è nato negli Stati Uniti, viene adottato da diversi anni anche durante il Master di Pneumologia Interventistica dell'Università di Firenze come strumento di valutazione longitudinale delle competenze relative all'EBUS-TBNA su simulatore degli studenti del Master, all'inizio, a metà e alla fine del percorso di studio. Si tratta di un'opportunità di valutazione bidirezionale in quanto, se da un lato aiuta ad identificare i punti

Figura 1 – Elemento 8 dell'EBUS-STAT nella versione originale.

Item 8

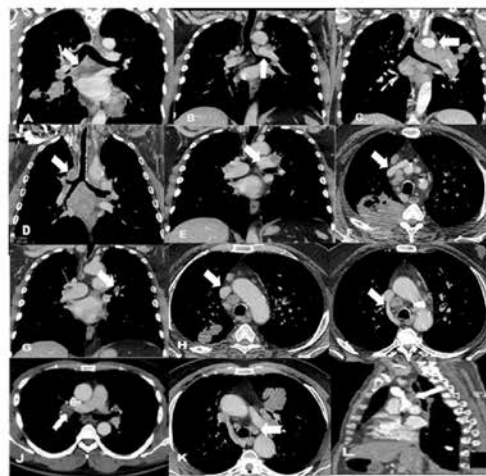


ITEM 8: Abbinare le immagini TC (da A a L) alle corrispondenti descrizioni (solo una risposta per ogni immagine):

H Vena cava superiore adiacente a 4R	F Vena anonima adiacente a 2R	B Arteria polmonare adiacente a 4L	C Arco dell'aorta adiacente a 4L
I Vena azygos adiacente a 4R	A Stazione 7 adiacente all'atrio sinistro	G Stazione 11L adiacente a parenchima polmonare	D Stazione 10R in proiezione coronale
K Stazione 4L in proiezione assiale	E Arteria polmonare adiacente a 10L	Nessuna risposta	

Figura 2 – Elemento 8 dell'EBUS-STAT nella versione da noi modificata.

Item 8 modificato



Item 8: abbinare le immagini TC (da A a L) alle corrispondenti descrizioni. Una risposta per ogni immagine.

Vena cava superiore adiacente a 4R	Vena anonima adiacente a 2R	Arteria polmonare adiacente a 4L	Arco dell'aorta adiacente a 4L
H	F	B	C
Vena azygos adiacente a 4R	Stazione 7 adiacente all'atrio sinistra	Stazione 11L adiacente a parenchima polmonare	Stazione 10R in proiezione coronale
I	A	G	D
Stazione 4L in proiezione assiale	Arteria polmonare adiacente a 10L	Nessuna risposta	Nessuna risposta
K	E		

Figura 3 – Elemento 9 dell'EBUS-STAT nella versione originale.

Item 9

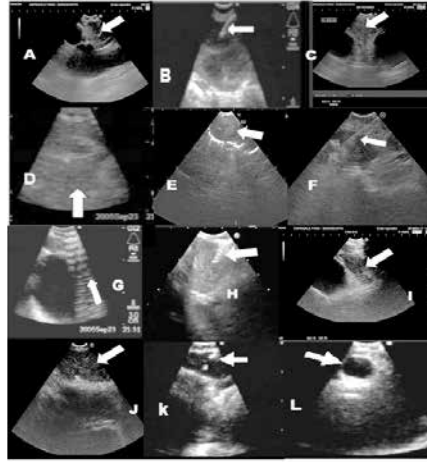


ITEM 9: Abbinare le immagini EBUS (da A a L) alle corrispondenti descrizioni (solo una risposta corretta per ogni immagine):

A Stazione 4R adiacente all'arteria polmonare, alla Vena cava superiore e all'aorta ascendente	F Ago che attraversa completamente il linfonodo	B Ago che non ha centrato il linfonodo bersaglio	C Stazione 4L adiacente all'aorta e all'arteria polmonare
I Stazione 4L adiacente all'arteria polmonare	H Ago all'interno del linfonodo	D Polmone normale	G Artefatti
J Stazione 7 adiacente all'atrio sinistro	E Linfonodi ilari e polmone normale	Nessuna risposta	

Figura 4 – Elemento 9 dell'EBUS-STAT nella versione da noi modificata.

Item 9 modificato



Item 9: abbinare le immagini EBUS (da A a L) alle corrispondenti descrizioni. Una risposta per ogni immagine.

Stazione 4R adiacente all'arteria polmonare, alla Vena cava sup e all'aorta ascendente	Ago che attraversa completamente il linfonodo	Ago che non ha centrato il linfonodo bersaglio	Stazione 4L adiacente all'aorta e all'arteria polmonare
A	F	B	C
Stazione 4L adiacente all'arteria polmonare	Ago all'interno del linfonodo	Polmone normale.	Artefatti
I	H	D	G
Stazione 7 adiacente all'atrio sinistro	Linfonodi ilari e polmone normale	Nessuna risposta	Nessuna risposta
J	E		

di forza e di debolezza dei singoli broncoscopisti, dall'altra permette ai tutor di comprendere le parti del programma di formazione che vanno implementate¹¹.

Dall'analisi dei risultati ottenuti nei diversi anni del Master in Pneumologia Interventistica, si è visto che la parte teorica riguardante l'analisi delle immagini e le relative correlazioni (*items* 8-9-10), risulta di difficile comprensione per tutti gli studenti indipendentemente dalle loro abilità tecniche iniziali e dalla loro curva di apprendimento. Il dato era già emerso anche dall'analisi per sottogruppi del lavoro di Davoudi *et al.* In quel caso gli studenti erano stati divisi in tre gruppi in base alle loro capacità iniziali (principianti, intermedi ed avanzati) e la media dei risultati da essi ottenuti relativi agli *items* 8-9-10 non aveva permesso di rilevare differenze significative fra il gruppo dei principianti ed il gruppo a competenza intermedia¹⁴.

Da queste osservazioni è nata l'idea di modificare le immagini del format originale relative agli *items* 8-9-10, sostituendole con immagini più grandi e più chiare per verificare se con la nuova iconografia si riuscissero ad ottenere risultati migliori.

2. Scopo dello studio

Sostituire le immagini ecografiche, endoscopiche e TC degli *items* 8-9-10 del format originale dell'EBUS-STAT con immagini più chiare e utilizzabili anche su dispositivi elettronici (PC, iPad, smartphone), per realizzare uno strumento di *assessment* DOPS (Direct Observation of Procedural Skill) più preciso.

3. Materiali e metodi

Tutte le immagini sono state scattate dopo aver ottenuto il consenso informato dai pazienti.

Lo strumento endoscopico utilizzato per le immagini contenute nell'*item* 10 è il broncoscopio Pentax serie j10; processore Defina EPK3000.

Per le immagini EBUS (*items* 9-10) è stato utilizzato lo strumento EBUS Pentax EB1970 con ecografo HITAKI Preirus EPK 3000.

Le immagini TC (*item* 8) sono state acquisite mediante TC multislice 64 strati in dotazione presso l'Ospedale Santa Croce di Fano (Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord).

4. Risultati

In figura 1 è mostrato l'*item* 8 nella versione italiana dell'EBUS-STAT attualmente in uso. La figura 2 invece mostra la versione da noi proposta modificata sia per quanto riguarda il 'contenuto' (fatta eccezione per la figura J e L che sono rimaste uguali a quelle del format originale), sia per ciò che concerne il formato. Dal punto di vista del 'contenuto' le sezioni TC rappresentano meglio a nostro avviso quanto descritto nei riquadri della didascalia da abbinare alle immagini (contrassegnate dalle lettere da A a L). Le immagini inoltre sono più grandi e le frecce che indicano l'elemento cardine del quesito sono più visibili. I riquadri delle didascalie sono invece più piccoli per dar più spazio alle immagini, rimanendo comunque sempre molto chiari e ben visibili.

Abbiamo poi modificato anche l'*item* 9 che contiene foto e didascalie relative ad immagini scattate durante la procedura EBUS-TBNA. La figura 3 mostra la versione contenuta nel format dell'EBUS-STAT attualmente in uso. Nella figura 4 è invece rappresentata la versione modificata. Anche in questo caso sono stati migliorati sia i 'contenuti' che il 'formato'. Le immagini ecografiche sono a nostro avviso molto più chiare e rispecchiano

Figura 5 – Elemento 10 dell'EBUS-STAT nella versione originale.

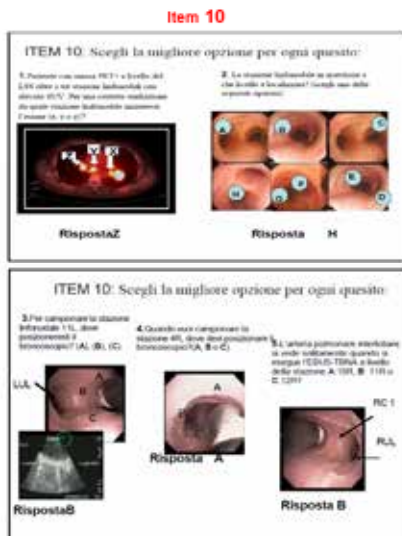
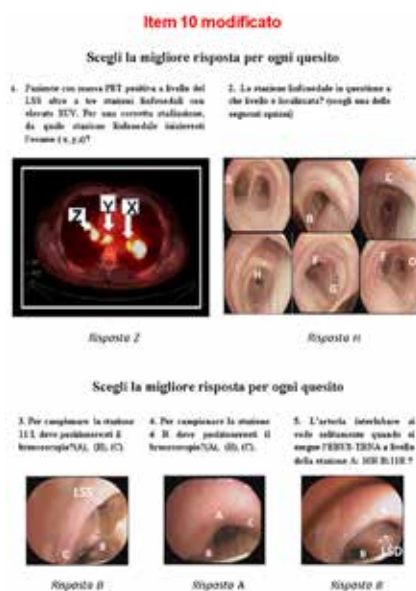


Figura 6 – Elemento 10 dell'EBUS-STAT nella versione da noi modificata.



molto meglio quanto descritto nella didascalia; come per le sezioni TC, sono più grandi e occupano più spazio nella pagina, mentre i riquadri contenenti le didascalie sono di dimensioni minori rispetto al precedente format ma sempre molto chiari e ben visibili.

L'item 10 (Fig. 5) è costituito da due porzioni: una porzione superiore ed una porzione inferiore. La parte superiore a sua volta è divisa in due parti, la parte sinistra e la parte destra (quesiti 1 e 2 rispettivamente). Noi abbiamo modificato l'iconografia della parte sinistra (quesito 1), rendendo l'immagine più grande e più chiara, ma lasciando i contenuti invariati; nella parte destra (quesito 2), abbiamo sostituito le immagini bronchoscopiche e i numeri relativi con immagini più chiare e più grandi e numeri più evidenti (Fig. 6). Nella porzione inferiore abbiamo sostituito le immagini EBUS di tutti e tre i quesiti (3-4-5) con immagini più grandi e più chiare.

5. Discussione

L'EBUS-STAT è uno strumento fondamentale del percorso di apprendimento della tecnica EBUS-TBNA ed è stato validato anche per utilizzo su simulatore. Esso è utile sia per lo studente, perché misura le sue capacità iniziali e la sua curva di apprendimento, sia per chi insegna perché permette di migliorare il percorso formativo qualora emergessero delle carenze sostanziali. È nato negli Stati Uniti ma viene comunemente usato anche nei programmi formativi di altri Paesi. In Italia, in particolare, è lo strumento cardine di valutazione utilizzato nell'ambito del Master di Pneumologia Interventistica dell'Università di Firenze. La valutazione dello studente offerta da EBUS-STAT è sia pratica che teorica. Per ciò che concerne la parte teorica, negli anni gli studenti del Master hanno manifestato difficoltà nell'interpretazione delle immagini degli items 8-9-10. Anche nel lavoro di Davoudi, del resto, questa parte teorica non permetteva di discriminare fra gli studenti

definiti come principianti e quelli di livello intermedio. Le maggiori difficoltà riscontrate dagli studenti del Master dell'Università di Firenze erano relative alla comprensione delle immagini, sia per questioni legate al formato (troppo piccole e di qualità in qualche caso non eccellente) sia perché non sempre corrispondevano precisamente alle didascalie con cui dovevano essere abbinare o in qualche caso ad una didascalia corrispondeva più di un'immagine. La nostra proposta di modifica degli *items* 8-9-10 rappresenta un'alternativa italiana al già validato EBUS-STAT Americano. È chiaro che per il momento costituisce soltanto una proposta, ma verrà testato e confrontato con l'originale in futuri eventi di training e valutazione di *competence*, per stabilirne la reale efficacia.

Bibliografia

- 1 Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S. *et al.* (2015) Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* XLVII (6), 545-559.
- 2 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 (suppl. 5), e211S-e250S.
- 3 De Leyn P., Doooms C., Kuzdzal *et al.* (2014) Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: European Society of Thoracic Surgeon. *Eur J Cardiothorac Surg* XLV (5), 787-798.
- 4 Vansteenkiste J., De Ruysscher D., Eberhardt W.E. *et al.* (2013) Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* XXIV (suppl. 6), vi89-vi98.
- 5 Agarwal R., Srinivasan A., Aggarwal A.N., Gupta D. (2012) Efficacy and safety of convex probe EBUS-TBNA in sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Med* CVI, 883-892.
- 6 Naur T.M.H., Nilsson P.M., Pietersen P.I., Clementsen P.F., Konge L. (2017) Simulation-Based Training in Flexible Bronchoscopy and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA): A Systematic Review. *Respiration* XCIII (5), 355-362.
- 7 Stather D.R., MacEachern P., Chee A., Dumoulin E., Tremblay A. (2013) Trainee impact on procedural complications: an analysis of 967 consecutive flexible bronchoscopy procedures in an interventional pulmonology practice. *Respiration* LXXXV (5), 422-428.
- 8 Al-Elq A.H. (2010) Simulation-based medical teaching and learning. *J Family Community Med* XVII (1), 35-40.
- 9 Konge L., Annema J., Clementsen P. *et al.* (2013) Using virtual-reality simulation to assess performance in endobronchial ultrasound. *Respiration* LXXXVI (1), 59-65.
- 10 Konge L., Clementsen P.F., Ringsted C. *et al.* (2015) Simulator training for endobronchial ultrasound: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* XLVI (4), 1140-1149.
- 11 Davoudi M., Colt H.G., Osann K.E., Lamb C.R., Mullon J.J. (2012) Endobronchial ultrasound skills and tasks assessment tool: assessing the validity evidence for a test of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration operator skill. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXXVI (8), 773-779.
- 12 Scarlata S., Palermo P., Candoli P. *et al.* (2017) EBUS-STAT subscore analysis to predict the efficacy and assess the validity of virtual reality simulation for EBUS-TBNA training among experienced bronchoscopists. *J Bronchology Interu Pulmonol* XXIV (2), 110-116.

- 13 Colt H. (2011) *Bronchoscopy education project part II: Endobronchial Ultrasound Bronchoscopy Competence Program*. The Bronchoscopy Education project; Bronchoscopy international, <<http://www.Aabronchology.org>> (07/2019).
- 14 Jantz M.A., McGaghie W.C. (2012) It's time for a STAT assessment of bronchoscopy skills: the endobronchial ultrasound bronchoscopy (EBUS)-STAT and EBUS-transbronchial needle aspiration skill evaluation. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXXVI (8), 703-705.

The treatment of spontaneous pneumothorax with medical thoracoscopy: Treviso experience

*Cosimo Catino¹, Paolo Lucernoni², Francesca Savoia¹, Lorenzo Corbetta**

I. Introduction

I.1 Definition and epidemiology

The term 'pneumothorax' (PNX) was first coined by Itard and then Laennec in 1803 and 1819 respectively¹ and refers to air in the pleural cavity. At that time, most cases of PNX were secondary to tuberculosis, although some were recognised as occurring in otherwise healthy patients ('PNX simple').

This classification has endured subsequently with the first modern description of PNX occurring in healthy people (primary spontaneous pneumothorax, PSP) being that of Kjærgaard in 1932².

PSP is a significant global health problem, with a reported incidence of 18-28/100000 cases per annum for men and 1.2-6/100000 for women for PSP³.

Secondary PNX (SSP) is associated with underlying lung disease, in distinction to PSP, although tuberculosis is no longer the commonest underlying lung disease in the developed world.

The consequences of a PNX in patients with preexisting lung disease are significantly greater and the management is potentially more difficult.

The reported incidence of SSP is 6.3/100000 cases per annum in males and 2.0/100000 in females⁴.

The mortality of SP can be high, especially in older subjects and those with SSP⁵. The course of SP remains unpredictable, with a recurrence rate ranging 25-54%⁶.

In particular, in PSP, after a first recurrence, the likelihood of subsequent recurrence increase progressively, up to 62% for a second recurrence and 83% for a third; the probability of having a recurrence of SSP after the first episode is 40-50%⁷.

* Cosimo Catino, Unit of Pulmonology Treviso - AULSS 2 Marca Trevigiana. Paolo Lucernoni, Unit of Pulmonology Treviso; Unit Pulmonology Treviso - AULSS2 Marca Trevigiana. Francesca Savoia, medical director of UOC Pneumology Treviso - AULSS 2 Marca Trevigiana. Lorenzo Corbetta, University of Florence and Unit Interventional Pulmonology - Careggi University Hospital of Florence.

This high recurrence rate stimulated the development of many different therapeutic approaches, including medical thoracoscopy, thoracotomy and videoassisted thoracoscopic surgery (VATS), requiring an operating theatre, three or four points of entry and assisted ventilation with double-lumen tube intubation.

However, in order to prevent PNx recurrences, all of these techniques usually combine some kind of pleurodesis, either chemical or mechanical, sometimes with pleural abrasion or pleurectomy^{8,9}.

1.2 Primary spontaneous pneumothorax

Sudden chest pain and/or dyspnoea (that occurs when there is complete tension pnx) are usually the clinical manifestations of PNx.

Smoking is an important risk factor for PSP, in fact the lifetime risk of developing pnx in smoking males is 12% compared with 0.1% in nonsmoking males^{10,11}.

Recently the British Thoracic Society (BTS) Pleural Disease Group strongly emphasised the relationship between the recurrence of pnx and smoking in order to encourage young patients to stop smoking³.

Contrary to common belief physical activity does not play a role in PSP³.

Diagnosis is made by chest radiography and is not improved by expiratory maneuver.

The pathophysiology of PNx remains unknown.

The general assumption that PSP is the result of rupture of bullae has been debated^{4,12}.

In 1937, Sattler¹³ identified bullae on the visceral pleura using thoracoscopy and concluded that air leakage leading to PNx was located in these bullae.

Since then, surgical bullectomy has been considered a necessary treatment of PNx, although histopathological analysis of surgically resected subpleural blebs or bullae has not always demonstrated defects responsible for the air leakage in the visceral pleura or resected bullae^{14,15}. Janssen *et al.*¹⁶ compared videothoracoscopic findings in patients with a first episode with those with recurrent PSP; they found no more blebs or bullae in recurrent PSP; this suggests that blebs and bullae are not major risk factors for pnx.

Recent not randomized studies suggest that bullectomy alone don't prevent recurrence of PNx without additional pleurodesis or pleurectomy^{17,18,19}.

The improvement in imaging using computed tomography (CT) has shown diffuse and bilateral blebs in patients cured of unilateral PSP and this condition is generally called emphysema-like changes (ELCs)^{20,21}.

ELCs were found on CTs in 81% of nonsmoking non- α 1-antitrypsin- deficient males with previous PSP and in only 20% of age and smoking matched control subjects without PSP²²; however, there is no proof that ELCs are the unique causes of PNx.

Smoking provokes small airway disease, i.e. bronchiolitis located in small airways.

This may lead to a check valve mechanism with air trapped in small airways because of the narrowed inflamed small airways. In the case of a higher pressure difference, such as atmospheric pressure changes²³, rupture leading to PNx might occur in these peripheral airways.

More recently, Noppen *et al.*²⁴ described a case of recurrent PSP in which no air leak or ELCs could be demonstrated; autofluorescence thoracoscopy allowed visualisation of extensive lung areas with subpleural fluoresceine accumulation suggesting the presence of substantial areas of lung parenchymal abnormality.

1.3 Secondary spontaneous pneumothorax

Many diseases can provoke SSP (chronic obstructive pulmonary disease-COPD, cystic fibrosis, infectious lung disease, interstitial lung disease, Lymphangioleiomyomatosis-LAM, connective-tissue disease, cancer).

The most frequent underlying disorder in patients with SSP is COPD with emphysema.

In COPD patients, SSP usually occurs with dyspnoea or respiratory failure and can be life-threatening because of the poor respiratory reserve of these patients^{4,7,25,26}.

It often requires immediate treatment. It is accompanied by ipsilateral chest pain, hypoxaemia or hypotension or even hypercapnia²⁷.

Diagnosis is made by chest radiography. In the case of doubt, the diagnosis should always be confirmed by a CT scan²⁸.

As with PSP, the pathophysiology of SSP is multifactorial and remains poorly understood. As recently stated, air enters the pleural space through ruptured alveoli as a result of peripheral lung necrosis, as in *Pneumocystis carinii* pneumonia²⁹.

However, not only *Pneumocystis carinii* pneumonia but also pulmonary tuberculosis enhance the risk of PNX in AIDS patients³⁰.

Catamenial pneumothorax is a special case of SSP occurring in young females. This occurs typically within 24-72 hours after onset of menstruation. It's often recurrent; in most cases catamenial PNX is related to pelvic or thoracic endometriosis.

The most accepted theory to explain this phenomenon is that of aspiration of air from the abdomen and genital tract via the diaphragmatic fenestrations, but the appearance of endometriosis deposits on the visceral pleural surface raises the possibility that erosion of the visceral pleura might be an alternative mechanism³¹.

1.4 Management and treatment

There are broad variations in the management of SP, depending on the specialty of the responsible physician and the availability of therapeutic options³².

The SP management guidelines of the British Thoracic Society^{3,33} and American College of Chest Physicians (ACCP)³⁴ are poorly used in clinical practice^{35,36}.

The optimal procedure for preventing recurrences remains controversial mainly due to the lack of large randomised prospective controlled studies comparing various recurrence prevention methods, i.e. VATS bullectomy plus pleurodesis versus simple talc pouddrage under medical thoracoscopy.

There are two aims when treating PNX: 1) to evacuate air, and 2) to prevent recurrence.

In first episode of PSP, observation (no symptoms, size < 2 cm) or simple aspiration (symptoms, size > 2 cm) is established first-line therapy, as proven by randomised controlled trials^{37,38}.

Although aspiration has been recommended since the mid-1980s^{39,40}, it remains poorly applied and ought to be better promoted in daily medical practice.

In case of failure of aspiration, a chest tube should be inserted and patients referred to special lung units with specialist medical and nursing experience.

In case of persistent airleak or a recurrence episode, the choice between medical thoracoscopy, surgical thoracoscopy or open surgery depends upon the professional background of operators and on local availabilities, preference, beliefs and habits.

Open surgical approaches are slightly superior or as effective as to "closed" thoracoscopic method, but they carry a higher morbidity risk.

Therefore, unless there is specific clinical indication for more invasive surgery, it would be seen reasonable for medical thoracoscopy to become the recommended approach.

Also, within surgical community, there is a trend toward less invasive approaches⁷.

If this is the management of the PSP, very different is the approach toward the SSP.

In fact, in this condition, lung function is already compromised with potential respiratory failure and life-threatening disease: for this reason it's required immediate action with air evacuation, followed by recurrence prevention at the first episode.

All the patients should be hospitalized. Awaiting recurrence prevention treatment, air evacuation can be achieved by simple manual aspiration in younger patients with small PNX, but most authors and guidelines recommended immediate insertion of chest tube. Recurrence prevention using a thoracoscopic approach (medical or surgical) is recommended⁷.

1.5 Pleurodesis

Pleurodesis can control difficult or recurrent PNX.

There are two main choices, either medical pleurodesis or a surgical approach.

The pleurodesis can be achieved by chemical substances (talc, tetracycline, minocycline, blood) or by mechanical abrasion.

The most common approach is chemical pleurodesis with the instillation of substances into the pleural space, that should lead an aseptic inflammation with dense adhesions leading ultimately to pleural symphysis.

There is a controversial about the best sclerosing agent. However talc is considered the best one⁷.

Talc is not water-soluble; it can be applied in suspension as slurry with chest tube and in this case doesn't distribute in the pleural cavity; talc can be also insufflated by thoracoscopic procedure with the technique of talc poudrage⁷.

2. Aim of the study

In the last 13 years we have gained considerable experience in the management of pleural effusions through medical thoracoscopy.

In recent literature is also known as SP can be managed by medical thoracoscopy.

So in the past 8 years, in our Respiratory Endoscopy Unit in Treviso, we have wanted to do experience also in the management of SP using the same method.

So, our study wants to analyze safety, efficacy and cost effectiveness of medical thoracoscopy in recurrent PSP and SSP.

3. Patients and methods

From July 2010 to June 2017 all patients, who accessed in our department presenting recurrent PSP or SSP, were included in the study.

Recurrence of SP is defined as a relapse of pnx requiring immediate intervention.

All patients were treated with thoracic drainage in the first episode of PNX, while on the second episode were undergone to medical thoracoscopy and chemical pleurodesis with the technique of talc poudrage.

Patients gave written informed consent.

Thoracoscopy was performed in our endoscopy room by 2 interventional pneumologists and 2 endoscopy nurses.

Patients have received cefazoline 1 g i.v. like premedication, midazolam 5 mg i.v., fentanyl 0.10 mg i.v. as sedation, 500 ml of saline solution i.v. as support; no general anaesthesia was used at any time.

During the procedure careful supervision and continuous monitoring of blood pressure, electrocardiogram, oxygen saturation were performed; patients breathed spontaneously with supplementary oxygen.

Thoracoscopy was carried out in the lateral decubitus position under local anaesthesia with 200 mg of lidocaine.

A 10 mm trocar was inserted into the fourth or fifth intercostal space in midaxillary line.

The thoracoscope used was a semirigid pleuroscope (Olympus LTF 160), that is similar to flexible bronchoscope and have the following measures: length of 22 cm for the proximal rigid portion, 5 cm for flexible distal end, shaft of 7 mm diameter, 2.8 mm for the working channel.

An optical telescope was inserted and connected to a video camera and monitor.

All procedures were recorded and the most interesting areas were photographed.

In most cases biopsies in the parietal pleura were performed for histological examination.

The pleural talc with Steriltalc PF 3 (Novatech) (n° 1 vial of 3 g) was done according to the technique of 'talc poudrage'.

After removal of the instrument, drainage 24 F was positioned, removed the trocar, connected drainage to pleur-evac with suction of a negative pressure of 20 cmH₂O.

Ketorolac 30 mg i.v. was administered at the end of the procedure.

A chest-X-ray was performed in the endoscopic room.

During the following days pain medication were given to time and as required: paracetamol and nonsteroidal anti-inflammatory drugs; cefazoline was continued for other 2 days after the procedure.

The drainage was connected until air leakage stopped.

Patients were reviewed at 1 and 6-12 months after intervention and were undergone chest-X-ray.

For all procedures safety, efficacy and cost effectiveness were evaluated.

Safety was measured through:

- absence of complications during the procedure and in the immediate post medical thoracoscopy;
- efficacy was measured through;
- evaluation days of maintenance of drainage;
- assessment of outcome of the procedure by chest x-ray after 1 month: full symphysis, persistent PNX, rounded costophrenic angle;
- relapse or PNX persistence after 6-12 months;
- cost effectiveness was measured through;
- days of hospitalization.

Statistical analysis was performed using the program pasw statistic 22.

4. Results

32 patients were included in the study: 9 with PSP and 23 with SSP, aged between 16 and 90 years (median 67).

They were 26 males (M) and 6 females (F): 8 M and 1 F presented PSP; 18 M and 5 F presented SSP.

All patients had a previous SP episode (Table 1).

Table 1 – Patient's characteristics.

N. patients	32
Psp/ssp	9/23
Sex (M/F)	26/6
Age (me, range)	67 Y (16-90Y)
Previous SP	All patients

Legend: Me = median; Y = year.

The characteristics of 23 patients with SSP were: 18 M and 5 F, aged between 24 and 90 years (median 74) (Table 2).

Table 2 – SSP patient's characteristics.

N. patients	23
Sex (M/F)	18/5
Age (me, range)	74 Y (24-90)

Patients with SSP presented following underlying diseases: 13 emphysema, 1 silicosis, 1 suspected LAM, 2 catamenial pnx, BPCO 4, GGO and enlarged lymphnodes 1, blebs 1. (Table 3).

Table 3 – Underlying diseases in SSP.

Emphysema	13
Silicosis	1
Lam	1
Catamenial pnx	2
GGO + enlarged lymphnodes	1
BLEBS	1
BPCO	4

In 23 SSP patients the parietal pleural biopsies, performed during the procedure, have demonstrated 18 cases of non specific pleuritis, 1 lung cancer, 1 LAM, 1 mesothelioma; in 2 cases the specimen wasn't diagnostic (Table 4).

Table 4 – Results of pleural parietal biopsies in SSP patients.

Non specific pleuritis	18
Lung cancer	1
LAM	1
Mesothelioma	1
Not diagnostic Biopses	2

The characteristics of 9 patients with PSP were: 8 M and 1 F, aged between 16 and 53 years (median 21) (Table 5).

Table 5 – PSP patient's characteristics.

N. patients	9
Sex (M/F)	8/1
Age (me, range)	21Y (16-53Y)

In the 9 PSP patients the parietal pleural biopsies, performed during the procedure, have demonstrated 3 cases of non specific pleuritis, in 6 cases the specimen wasn't performed (Table 6).

A patient with PSP showed clinical signs of Marfan's syndrome.

Table 6 – Results of pleural parietal biopsies in PSP patients.

Non specific pleuritis	3
Not performed Biopses	6

We had analyzed in detail PSP and SSP patients, which were comparable for all characteristics, except for age.

During the procedure and in the immediate post thoracoscopy no complications were recorderd.

The drainage was maintained for a median time of 6 days (range of time: minimum of 2 days, maximum of 28 days in one case).

Particularly:

- 9 PSP patients: median time of 4 days (range of time: minimum of 2 days, maximum 8 days);
- 23 SSP patients: median time of 6 days (range of time: minimum of 2 days, maximum of 28 days in one case).

There were no difference in days of drainage mantainance between PSP and SSP ($p>0.05$).

Chest-X- ray control, performed to evaluate the result of procedure, has documented complete resolution in 24 patients, and a good response in 4 patients that presented costophrenic rounded angle.

Four patients presented persistence of PNx or relapse after 12 months (1 PSP and 3 SSP).

The laterality of PNx in our patients was as follows: 16 on the right, and 16 on the left.

In detail:

- PSP: 7 on the left and 2 on the right;
- SSP: 9 on the left and 14 on the right (Table 7).

Table 7 – Laterality of PNx in PSP and SSP patients.

PSP	SSP
R 2	R 14
L 7	L 9

In our case series we found out that:

In patients with SSP: right PNX was statistically significant ($p=0.049$), if compared with left PNX (table 7).

PNX resolution in patient who had left SP was higher (15/16) and statistically significant ($p<0.05$), if compared to patients with right SP (11/16) (Table 8).

Table 8 – PNX resolution/No resolution in SP (PSP or SSP) with right or left PNX.

X-RAY RESOLUTION	R-PNX	L-PNX
Yes	11	15
No	5	1

The relapse or no PNX resolution, in 3 SSP patients with underlying emphysema who presented the simultaneous evidence of visceral pleural blebs seen during medical thoracoscopy, was statistically significant ($p<0.05$), if compared to single evidence of emphysema or blebs alone, that instead did not statistically significant.

Days of hospitalization were, in median, 8 days (range of time: minimum 4 days, maximum 26 days, in one SSP patient).

Particularly:

- 9 PSP patients: median time was of 8 days (range of time: minimum of 5 days, maximum 10 days);
- 23 SSP patients: median time was of 8 days (range of time: minimum of 4 days, maximum 26 days).

There were no difference in days of hospitalization between PSP and SSP ($p>0.05$).

5. Discussion

From about 13 years medical thoracoscopy is performed routinely in our Endoscopic Unit in the diagnostic of the pleural effusion of unknown origin, with the development of a remarkable experience in this technique by our team.

Pnx is less common than the pleural effusion but remains, however, a problem of strong relevance for pulmonologists; therefore, from 8 years, in our Endoscopic Unit, we submit patients who present recurrence PSP and SSP to medical thoracoscopy.

This study, therefore, was born:

- to evaluate the results of our procedure comparing to existing studies in the literature;
- to evaluate the safety and cost-effectiveness of procedure comparing with literature.

Data of 32 patients (9 with PSP and 23 with SSP) underwent to medical thoracoscopy, in our center, from July 2010 to June 2017, were analyzed.

The age of these patients was between 16 and 90 years (median 67).

The majority of patients evaluated suffered from SSP, more frequent than PSP.

Apparently this datum is in disagreement with the literature^{3,4}; this is explained by the traditional approach performed in our emergency room, that contacts the thoracic surgeon when a patient presents pnx.

In agreement with the literature PSP and SSP are more frequently in males^{3,4}.

In our study the majority of patients (79%) with SSP suffered from chronic lung disease: 57% from emphysema, 18% BPCO, 4% silicosis.

These underlying diseases can explain the average age advanced of the patients that we evaluated.

Therefore, during the procedure pleural parietal biopsies were performed; biopsies have identified the presence of one case of misunderstood lung cancer; in one case of suspected LAM, biopsies confirmed the suspicions.

Our study confirms the safety of thoracoscopic pleurodesis with graded talc for the treatment of recurrent PSP and SSP.

In few cases, only minor complications were recorded in our center after the procedure.

The most frequent adverse event was fever; it was observed in 21 patients despite prophylactic antibiotic therapy; it could be related to inflammatory processes resulting from the administration of talc. It's in line with previous studies which documented the systemic inflammatory response induced by talc^{7,41,42}.

Modest subcutaneous emphysema in 11 patients were recorded in the days after the procedure. This complication is very common after thoracoscopy⁷. It is resolved spontaneously within a few days, keeping chest drain in suction.

One patient presented cardiac arrhythmia; this is a rare complication except for a slight sinus tachycardia⁷. This is the patient who presented also anaemia and respiratory failure. We don't think these complications were due to reexpansion edema, possible known complication of this procedure⁴³, but probably for the underlying diseases (emphysema, sideropenic anaemia, history of colon cancer).

This is the only patient that required intensive care unit admission and his drainage was removed after 26 days.

No acute respiratory distress syndrome (ARDS) or death were observed in our patients.

The incidence of ARDS after talc poudrage in primary spontaneous pneumothorax (PSP) is low. In a review of the literature from 1958 to 2001⁴⁴, Sahn found reports of one case (0.15%) of respiratory failure/ARDS following talc pleurodesis in 659 patients. Possible explanations for the occurrence of ARDS might be the dose of talc used^{45,46}, the size of talc particles⁴⁷ as preparations vary markedly from one supplier to the other⁴⁸, or the form of talc administered (slurry talc versus poudrage)^{49,50}.

In our centre, for this reason and for the accumulated experience in the management of recurrent pleural effusion, pleurodesis is made by intrapleural administration of talc at the end of the procedure; usually we administer 3 g of talc with the technique of 'talc poudrage' according to the literature^{7,41}.

The absence of ARDS in our study supports the safety of graded talc used for pleurodesis as has been previously reported in large retrospective studies^{9,51,52}.

The efficacy of medical thoracoscopy with pleurodesis in the treatment of SP was evaluated through days of maintenance of drainage, resolution of pnx at chest-X-ray, the development of recurrence.

The drainage was maintained for a median of 6 days after which it was removed (minimum 2 days, maximum 28 days).

This result is in agreement to the literature and it would improve further if we excluded: one patient who has kept drainage for 25 days since transferred to intensive care unit for development of respiratory failure, and other two patients which presented airleak persistence that was treated with placement of Heimlich valve and her maintenance after hospital discharge; in both of them Heimlich valve was removed after 28 days. So if we excluded these three patients the median of drainage mantainance could be 5 days (minimum 2 days, maximum 21 days)⁵³.

Two patients with SSP were treated in addition with blood pleurodesis, and in one case PNx was resolved^{54,55}.

In the assessment of treatment response we followed the international radiological criteria; in fact, patients underwent chest-x ray before discharge and after 30 days of treatment.

The results obtained showed an optimal response in 75% of patients (24/32), a good response in 12.5% of cases (4/32) with resolution pnx and residual obliteration of cost-phrenic angle; in 12.5% of cases (4/32) the response was not satisfactory cause airleak persistence and no PNx resolution, particularly 1 PSP and 3 SSP.

Analyzing data of literature, the success rates are very different; this variability is due to several factors, including the indications for treatment, patient selection and dose of talc administered, the method of treatment. It must be said that many studies have been performed on limited cases and for these reasons it is difficult to compare with existing studies.

However this result is in agreement to recent literature and it is satisfactory⁵³.

Three patients with SSP underlying emphysema, and blebs in medical thoracoscopic vision had no resolution PNx⁵⁶.

Four patients (12.5%) presented PNx persistence or recurrence after 1 year, slightly more than the literature which is usually between 0 to 10%^{7,53}.

The left PNx in patient with SSP had higher rates of PNx resolution, if compared with right PNx. We had no data about it from literature.

Recently, a surgical team⁵⁷ published the most extensive study on pnx management to date, with > 1000 cases, and showed that thoracoscopy under talc poudrage was very successful, with a relapse rate of 5%.

Conversely, it is also true that VATS has been shown to be more cost-effective than chest tube drainage for a similar indication⁵⁸, although it is a more expensive procedure than medical thoracoscopy, requiring operating theatre, general anaesthesia, double lumen tube intubation and ventilation.

Unfortunately our study doesn't permit the comparison between medical thoracoscopy and VATS⁵⁹.

As the results are satisfactory and the costs of medical toracoscopy are considerably lower than those of the VATS, we believe that medical thoracoscopy is preferable in the management of recurrent pnx.

For this reason more researches are recommended to clarify this point.

Days of hospitalization were in median 8 both in PSP and SSP (minimum 4, maximum 26 days).

Literature is poor about these data. Further investigation is required to answer this question. It is recommended, in particular, because of the duration of hospitalization is an important variable in the evaluation of the budget of an hospital unit.

6. Conclusion

In conclusion, in recurrent SP:

Medical thoracoscopy is simple to perform, safe, effective, can be performed in an endoscopy room under local anesthesia and conscious sedation, with cost saving than performing surgical procedure like VATS.

The intrapleural administration of talc (poudrage technique) is an important therapeutic option.

Treatment with medical thoracoscopy of recurrence of secondary spontaneous pneumothorax (SSP) in emphysematous patients with visceral pleuric blebs may have higher failure rates.

Can the patient SP treated for left PNX have a better course than right PNX? We are working and waiting for further data in the future.

According to recent data (AIPO census 2012), in Italy the medical thoracoscopy is performed in 45 pneumological department of 221 (20%), in 40% of cases with anesthesia care^{59,60}.

Actually the number of centers capable of performing this procedure is completely insufficient; we believe, therefore, that is auspicious its spread and the use of this investigation to optimize the management of pleural effusion and extend its action to the problem of recurrent pnx.

References

- 1 Laennec R.T.H. (1819) *Traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur*. Tome Second, Paris: Brosson and Chaude.
- 2 Tschopp J., Rami-Porta R., Noppen M., Astoul P. (2006) Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J* XXVIII (3), 637-650.
- 3 Henry M., Arnold T., Harvey J. (2003) BTS guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *Thorax* LVIII (suppl. 2), 39-52.
- 4 Mac Duff A., Arnold A., Harvey J. (2010) Management of spontaneous pneumothorax: BTS pleural disease guidelines. *Thorax* LXV (suppl. 2), 18-31.
- 5 Wait M.A., Estrera A. (1992) Changing clinical spectrum of spontaneous pneumothorax. *Am J Surg* CXLIV, 528-531.
- 6 Sadikot R.T., Greene T., Meadows K., Arnold A.G. (1997) Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* LII, 805-809.
- 7 Loddenkemper R., Mathur P., Noppen M., Lee P. (2011) *Medical Thoracoscopy /pleuroscopy: manual and atlas*; Thieme ed. 2011. *Indication for and results of medical thoracoscopy/pleuroscopy* 3, 22-52.
- 8 Inderbitzi R. (1993) *Chirurgische Thorakoskopie. [Surgical Thoracoscopy]*. Berlin: Springer-Verlag.
- 9 Boutin C., Viallat J.R., Aelony Y. (1991) *Practical Thoracoscopy*. Berlin: Springer-Verlag.
- 10 Bense L., Eklund G., Wiman L.G. (1987) Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* XCII, 1009-1112.
- 11 Jansveld C.A., Dijkman J.H. (1975). Primary spontaneous pneumothorax and smoking. *BMJ* IV, 559-560.
- 12 Schramel F.M.N.H., Postmus P.E., Vanderschueren R.G.J.R.A. (1997) Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* X, 1372-1379.
- 13 Sattler A. (1937) Zur Behandlung der Spontanpneumothorax mit besonderer Berücksichtigung der Thorakoskopie. *Beitr Klin Tuberk Spezif Tuberkuloseforsch* LXXXIX, 394-408.
- 14 Radomsky J., Becker H.P., Hartel W. (1989) Pleuroporosität beim idiopathischen Spontanpneumothorax. *Pneumologie* XLIII, 250-253.
- 15 Ohata M., Suzuki H. (1980) Pathogenesis of spontaneous pneumothorax: with special reference to the ultrastructure of emphysematous bullae. *Chest* LXXVII, 771-776.
- 16 Janssen J.P., Schramel F.M.N.H., Sutedja T.G. *et al.* (1995) Videothoroscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest* CVIII, 330-334.
- 17 Hatz R.A., Kaps M.F., Meimarakis G. *et al.* (2000) Long-term results after video-assisted thoracoscopic surgery for first-time and recurrent spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* LXX, 253-257.

- 18 Horio H., Nomori H., Kobayashi R., Narube T., Suemasu K. (2002) Impact of additional pleurodesis in video-assisted thoracoscopic bullectomy for primary spontaneous pneumothorax. *Surg Endosc* XVI, 630-634.
- 19 Loubani M., Lynch V. (2000) Video-assisted thoracoscopic bullectomy and acromycin pleurodesis: an effective treatment for spontaneous pneumothorax. *Respir Med* XCIV, 888-890.
- 20 Mitlehner W., Friedrich M., Dissmann W. (1992) Value of computer tomography in the detection of bullae and blebs in patients with primary spontaneous pneumothorax. *Respiration* LIX, 221-227.
- 21 Lesur O., Delorme N., Fromaget J.M., Bernardac P., Polu J.M. (1990) Computed tomography in the etiologic assessment of idiopathic spontaneous pneumothorax. *Chest* XCVIII, 341-347.
- 22 Bense L., Lewander R., Eklund G. *et al.* (1993) Nonsmoking, non- α 1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in nonsmokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs. *Chest* CIII, 433-438.
- 23 Smit H.J.M., Deville' W.L., Schramel F.M., Postmus P.E. (1997) Spontaneous pneumothorax; predictable mini- epidemics? *Lancet* CCCL, 1450.
- 24 Noppen M., Stratakos G., Verbanck S. *et al.* (2004) Fluoresceine-enhanced auto-fluorescence thoracoscopy in primary spontaneous pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med* CLXX, 680-682.
- 25 Luck S.R., Raffensperger J.G., Sullivan H.J., Gibson L.E. (1977) Management of pneumothorax in children with chronic pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* LXXIV, 834-839.
- 26 Spector M.L., Stern R.C. (1989) Pneumothorax in cystic fibrosis: a 26-year experience. *Ann Thorac Surg* XLVII, 204-207.
- 27 Dines D.E., Clagett O.T., Payne W.S. (1970) Spontaneous pneumothorax in emphysema. *Mayo Clin Proc* XLV, 481-487.
- 28 Bourgoin P., Cousineau G., Lemire P., Hebert G. (1985) Computed tomography used to exclude pneumothorax in bullous lung disease. *J Can Assoc Radiol* XXXVI, 341-342.
- 29 Noppen M., Schramel F. (2002) Pneumothorax. *Eur Respir Mon* XXII, 279-296.
- 30 Tumbarello M., Tacconelli E., Pirroni T., Cauda R., Ortona L. (1997) Pneumothorax in HIV-infected patients: role of *Pneumocystis carinii* pneumonia and pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J* X, 1332-1335.
- 31 Alifano M., Roth T., Broet S.C. *et al.* (2003) Catamenial pneumothorax: a prospective study. *Chest* CXXIV, 1004-1008.
- 32 Noppen M., Alexander P., Driesen P., Slabbynck H., Vertraeten A. (2002) Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax. A multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* CLXV, 1240-1244.
- 33 Miller A.C., Harvey J.E. (1993) Guidelines for the management of spontaneous pneumothorax. *BMJ* CCCVII, 114-116.
- 34 Baumann M.H., Strange C., Heffner J.E. *et al.* (2001) Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest* CXIX, 590-602.
- 35 Jutley R.S., Mason R., Cockburn J.S. (2003) Discrepancies in the detection and management of spontaneous pneumothorax: eight years after publication of guidelines. *Scot Med J* XLVI, 111-113.
- 36 Mendis D., El-Shanawany T., Mathur A., Redington A.E. (2002) Management of spontaneous pneumothorax: are British Thoracic Society guidelines being followed? *Postgrad Med J* LXXVIII, 80-84.
- 37 Andrivert P., Djdaini K., Teboul J.L., Brochard L., Dreyfuss D. (1995) Spontaneous pneumothorax. Comparison of thoracic drainage versus immediate or delayed needle aspiration. *Chest* CVIII, 335-340.

- 38 Noppen M., Alexander P., Driesen P., Slabbynck H., Vertraeten A. (2002) Manual aspiration versus chest tube drainage in first episodes of primary spontaneous pneumothorax. A multicenter, prospective, randomized pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* CLXV, 1240-1244.
- 39 Soulsby T. (1998) British Thoracic Society guidelines for the management of spontaneous pneumothorax: do we comply with them and do they work? *J Accid Emerg Med* XV, 317-321.
- 40 Selby C.D., Sudlow M.F. (1994) Deficiencies in the management of spontaneous pneumothorax. *Scot Med J* XXXIX, 75-76.
- 41 Bridevaux P.-O., Tschopp J.-M., Cardillo G. *et al.* (2011) Short-term safety of thoracoscopic talc pleurodesis for recurrent primary spontaneous pneumothorax: a prospective European multicentre study. *Eur Respir J* XXXVIII, 770-773.
- 42 Froudarakis M.E., Klimathianaki M., Pougounias M. (2006) Systemic inflammatory reaction after thoracoscopic talc poudrage. *Chest* CXXIX, 356-361.
- 43 Schmidt-Horlohe N., Rudig L., Azvedo C.T. *et al.* (2008) Fulminant unilateral pulmonary edema after insertion of a chest tube: a complication after a primary spontaneous pneumothorax. *Dtsch Arztebl Int* CV, 878-881.
- 44 Sahn S.A. (2000) Talc should be used for pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* CLXII, 2023-2024.
- 45 Aelony Y. (1995) Talc pleurodesis. Talc slurry vs talc poudrage. *Chest* CVIII, 289.
- 46 Montes J.F., Ferrer J., Villarino M.A. *et al.* (2003) Influence of talc dose on extrapleural talc dissemination after talc pleurodesis. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVIII, 348-355.
- 47 Maskell N.A., Lee Y.C., Gleeson F.V. *et al.* (2004) Randomized trials describing lung inflammation after pleurodesis with talc of varying particle size. *Am J Respir Crit Care Med* CLXX, 377-382.
- 48 Ferrer J., Montes J.F., Villarino M.A. *et al.* (2002) Influence of particle size on extrapleural talc dissemination after talc slurry pleurodesis. *Chest* CXXII, 1018-1027.
- 49 Rinaldo J.E., Owens G.R., Rogers R.M. (1983) Adult respiratory distress syndrome following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Car- diovasc Surg* LXXXV, 523-526.
- 50 Kennedy L., Harley R.A., Sahn S.A. *et al.* (1995) Talc slurry pleurodesis. Pleural fluid and histologic analysis. *Chest* CVII, 1707-1712.
- 51 Cardillo G., Carleo F., Giunti R. *et al.* (2006) Videothoracoscopic talc poudrage in primary spontaneous pneumothorax: a single-institution experience in 861 cases. *J Thoracic Cardiovasc Surg* CXXXI, 322-328.
- 52 Weissberg D., Ben-Zeev I. (1993) Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* CVI, 689-695.
- 53 Tassi G.F., Vitacca E., Vitrone G. (2000) *Quaderni di toracoscopia. La pleurodesi*. Brescia: Edizioni Delfo, 93-119.
- 54 Ando M., Yamamoto M., Kitagawa C. *et al.* (1999) Autologous blood-patch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax with persistent air leak. *Respir* XCIII, 432-434.
- 55 Rinaldi S., Felton T., Bentley A. (2009) Blood pleurodesis for the medical management of pneumothorax. *Thorax* LXIV, 258-260.
- 56 Noppen M., De Keukeleire T. (2008) Pneumothorax. *Respir* LXXXVI, 12-127.
- 57 Tschopp J.-M., Rami-Porta R., Noppen M., Astoul P. (2006) Management of spontaneous pneumothorax: state of the art. *Eur Respir J* XXVIII, 637-650.
- 58 Schramel F.M.N.H., Sutedja T.G., Braber J.C.E., van Mourik J.C., Postmus P.E. (1996) Cost-effectiveness of video-assisted thoracoscopic surgery versus conservative treatment for first time or recurrent spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* IX, 1821-1825.
- 59 Parrish S., Browning R.F., Turner J.F. Jr. *et al.* (2014) The role for medical thoracoscopy in pneumothorax. *J Thorac Dis* (suppl. 4), S383-S391.
- 60 National Census of Operative Unit of Pneumology, *AIPO Year 2012*.

La microbiologia fornisce un contributo limitato alla diagnosi di tubercolosi intratoracica con EBUS-TBNA

Marco Ferrari, Rocco Trisolini, Lorenzo Corbetta*

I. Introduzione

La tubercolosi (TB) rappresenta tuttora una delle maggiori sfide di salute globale. Nonostante i metodi di stima siano imprecisi, soprattutto per quanto riguarda i paesi del Terzo Mondo, è verosimile che oltre due miliardi di persone (circa un terzo della popolazione mondiale) siano infettate da *Mycobacterium Tuberculosis* (infezione latente)¹.

Sebbene l'incidenza mondiale della tubercolosi sia diminuita lentamente, questa malattia rimane un problema globale importante (~9 milioni di casi e ~ 5 milioni di morti nel 2013), e le resistenze ai farmaci sono in aumento, soprattutto in alcune parti del mondo come l'Africa. Gli scarsi progressi nel controllo della malattia sono dovuti prevalentemente a fattori socio-economici e alla concomitante infezione da HIV¹.

In questo momento storico il nostro Paese è il crocevia dei flussi migratori diretti nel Vecchio Continente e, pertanto, lo studio delle metodologie di prevenzione, diagnosi e trattamento della tubercolosi è una sfida emergente e sempre più attuale.

Inoltre il trattamento ottimale della tubercolosi richiede, data la crescente percentuale di infezione da ceppi MultiDrug Resistant (MDR) o Extensively Drug-Resistant (XDR), la determinazione dei profili di antibiotico-resistenza su esame colturale, che spesso non è possibile ottenere con metodiche non invasive, soprattutto quando il coinvolgimento è esclusivamente o prevalentemente linfonodale².

In questo contesto, la broncoscopia con agoaspirato transbronchiale ecoguidato (EBUS-TBNA), metodica ampiamente utilizzata nell'ambito della diagnosi e stadiazione del tumore del polmone e per la conferma diagnostica nel sospetto di sarcoidosi, risulta essere uno strumento importante anche per la diagnosi di malattia tubercolare intratoracica con coinvolgimento polmonare o linfonodale ilare/mediastinico (TBLA), mediante il prelievo di campioni sia per esame colturale che per esame cito-istologico.

Sono già state descritte in letteratura a questo proposito diverse casistiche^{3,4,5} e una meta-analisi che ha valutato la resa diagnostica dell'EBUS-TBNA nelle linfadenopatie tu-

* Marco Ferrari e Rocco Trisolini, UO Pneumologia Interventistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

bercolari mediastiniche (TBLA) per un totale di 684 pazienti con TBLA mediastinica arrolati in 14 studi.

Questi studi dimostrano che l'EBUS-TBNA è molto efficace ma che una diagnosi microbiologica di certezza viene ottenuta in una percentuale di casi < 60%⁶.

Il nostro studio si colloca pertanto in questo contesto e si propone di analizzare in maniera retrospettiva quale sia stato il contributo dell'EBUS-TBNA (b-mode, cito-istologia e microbiologia) alla diagnosi di tubercolosi intratoracica in un gruppo di pazienti con alta probabilità pre-test di malattia attiva, selezionato in base alla presenza di un quadro clinico e radiologico suggestivo per malattia attiva (combinazione di fattori quali sintomi suggestivi di malattia, positività al Quantiferon-test, paese di origine ad elevata endemia, contatti documentati con soggetti affetti, presenza alla TC torace di un quadro compatibile con tubercolosi polmonare attiva o di adenopatie mediastiniche isolate).

2. Materiali e metodi

Si tratta di uno studio retrospettivo monocentrico eseguito su pazienti selezionati sulla base del sospetto clinico-radiologico di malattia tubercolare intratoracica.

La diagnosi di certezza di malattia tubercolare è stata posta in pazienti con conferma microbiologica (PCR, esame microscopico diretto o esame colturale) o in presenza di risposta clinica/radiologica dopo trattamento antitubercolare eseguito su base empirica, alla TC di follow-up a 6 mesi di distanza, in pazienti con forte sospetto clinico.

3. Procedura

Tutti i pazienti giunti al nostro centro con un quadro clinico e radiologico suggestivo di patologia tubercolare (combinazione di fattori quali lesioni polmonari radiologicamente compatibili e/o adenopatie ilari o mediastiniche, Quantiferon-test positivo, provenienza da paesi ad elevata endemia per infezione tubercolare, contatti documentati con soggetti affetti) sono stati sottoposti a broncoscopia con agoaspirati transbronchiali ecoguidati con esame citologico (più ROSE – *Diff-Quick*) ed esame microbiologico per micobatteri (microscopico diretto, esame colturale e PCR su agoaspirato posto in soluzione fisiologica). Tutti i pazienti sono stati inoltre sottoposti a broncolavaggio per esame microbiologico con PCR e colturale per micobatteri o prima dell'esame ecoendoscopico o durante la medesima procedura.

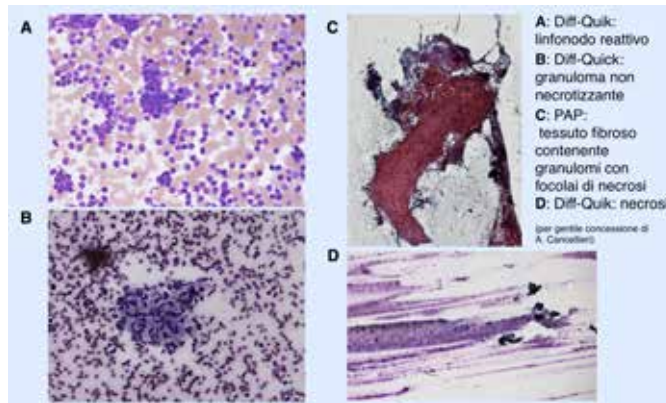
Sono state registrate le caratteristiche ecografiche di tutte le lesioni campionate (adenopatie o consolidazioni poste in prossimità di vie aeree di grosso calibro) e sono state categorizzate come omogenee o disomogenee sulla base del pattern ecografico riscontrato in B-mode.

Per quanto riguarda l'analisi citologica, i prelievi considerati adeguati sono stati classificati in 4 gruppi distinti: B, presenza di reazione granulomatosa non necrotizzante (NNG); D, presenza di reazione granulomatosa focalmente necrotica (CG); C, presenza di materiale estesamente necrotico; A, adenopatia reattiva non granulomatosa (Fig. 1).

Ogni caso è stato considerato positivo per TB in presenza di esami culturali o PCR positiva, o in presenza di una risposta clinica inequivocabile, comprendente miglioramento/risoluzione della sintomatologia, miglioramento/risoluzione clinico-radiologica (su TC) dopo trattamento anti-tubercolare di 6 mesi.

Tutte le procedure dello studio sono state eseguite in sedazione profonda, con ossigenazione/ventilazione assicurata attraverso maschera laringea e assistenza anestesiológica, e sono state eseguite presso l'Ospedale Maggiore e il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi di Bologna. L'esame è stato eseguito con ecobroncoscopio Olympus (BF type UC180F, Olym-

Figura 1 Analisi citologica di prelievi considerati adeguati



pus America Inc, Center Valley, PA) utilizzando un ago 22-gauge dedicato (Olympus Vizi-shot NA-201 SX-4022) per quanto riguarda i pazienti trattati presso l'Ospedale Maggiore (Fig. 2) e con ecobroncoscopio Pentax EB-1970UK e un ago Cook Medical 22-gauge dedicato (per quanto riguarda i pazienti trattati presso il Policlinico Sant'Orsola-Malpighi (Fig. 3). Il linfonodo da aspirare è stato visualizzato per via ultrasonografica utilizzando un trasduttore lineare da 7,5 MHz.

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. Lo specillo è stato utilizzato per rimuovere cellule bronchiali epiteliali raccolte durante l'attraversamento della parete bronchiale. Il primo passaggio è stato generalmente ottenuto senza suzione per ottimizzare la preservazione del materiale e ridurre il traumatismo nella sede di aspirazione del linfonodo. La suzione è stata applicata quando il materiale ottenuto con il primo passaggio è risultato insufficiente per qualità e/o quantità. Parte del materiale aspirato è stato strisciato su vetrini (alcuni fissati in alcol, altri a secco per *Rapid On Site Cytologic Evaluation* – ROSE effettuata mediante colorazione rapida *Diff-Quik* - Baxter Diagnostic, Inc, McGaw Park, Ill), parte è stata processata come *tissue clot-core* (Figg. 4 e 5).

La categorizzazione definitiva dei campioni prelevati con EBUS-TBNA sulle strutture linfonodali è stata eseguita da un anatomopatologo cui è stato richiesto di definire i prelievi come adeguati o inadeguati. La presenza di materiale consistente con l'architettura linfonodale (campioni istologici) o la presenza di prevalenza di linfociti (campioni citologici) è stata considerata il criterio sufficiente per definire un campione linfonodale come adeguato.

L'ultimo prelievo eseguito su adenopatia o su consolidazione polmonare è stato raccolto in provetta mediante lavaggio dell'ago con soluzione fisiologica e inviato per esame microscopico diretto, PCR e colturale per micobatteri.

4. Risultati

Durante il periodo preso in considerazione (2016-2017) 15 pazienti con diagnosi finale di TB sono stati sottoposti a broncoscopia con EBUS-TBNA linfonodale o polmonare in caso di lesioni collocate in adiacenza alle vie aeree di grosso calibro. I risultati relativi al

Figura 2 – Ecobroncoscopio Olympus BF type UC180F.



Figura 3 – Ecobroncoscopio Pentax EB-1970UK.



Figura 4 – Tissue clot-core.

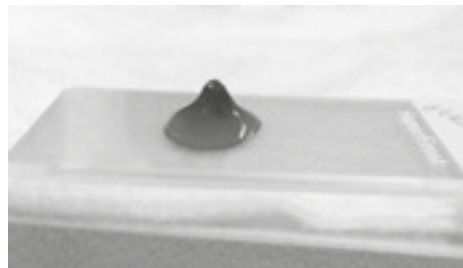


Figura 5 – Citologico (vetrini).



pattern ecografico e all'analisi microbiologica e citologica sono riassunti nella tabella 1. Nella figura 6 gli stessi risultati sono rappresentati raggruppati con le relative percentuali.

Tra questi 15 pazienti 5 presentavano un quadro TC caratterizzato da coinvolgimento sia polmonare che linfonodale, 2 da coinvolgimento esclusivamente polmonare e 8 da coinvolgimento esclusivamente linfonodale. La stazione linfonodale più frequentemente campionata è stata la sottocarenale (#7, 8/15-53%).

Tabella 1 risultati relativi al pattern ecografico e all'analisi microbiologica e citologica

n.	CT pattern	Site	B-mode Pattern	Pathological anatomy	AFB	PCR	Culture	Bronchial Washing
1	Lung	Lung RUL	Homogeneous	NNG	NEG	NEG	NEG	NEG
2	LN	#7	Homogeneous	NNG	NEG	NEG	NEG	NEG
3	Lung+LN	#11L	Heterogeneous	CG	NEG	NEG	POS	POS
4	LN	#4R	Homogeneous	NNG	NEG	NEG	NEG	NEG
5	LN	#7	Heterogeneous	CG	NEG	POS	POS	NEG
6	LN	#7	Heterogeneous	N	NEG	POS	NEG	NEG
7	Lung+LN	#11Ri	Heterogeneous	CG	NEG	NEG	NEG	POS
8	LN	#7	Heterogeneous	NNG	NEG	NEG	NEG	NEG
9	Lung+LN	#7	Homogeneous	CG	NEG	POS	POS	NEG
10	LN	#7, #4R	Heterogeneous	NNG	NEG	NEG	POS	NEG
11	Lung+LN	#7, #11L	Homogeneous	NNG	NEG	POS	POS	POS
12	Lung	Lung RLL	Heterogeneous	CG	NEG	POS	POS	POS
13	Lung+LN	#4R, #11R	Heterogeneous	R	NEG	NEG	NEG	NEG
14	LN	#7	Homogeneous	NNG	NEG	NEG	POS	NEG
15	LN	#4L	Heterogeneous	NNG	NEG	NEG	POS	NEG

L'EBUS-TBNA è stato diagnostico di TB in 14/15 pazienti (93%). I reperti anatomo-patologici erano coerenti con la diagnosi di tubercolosi in 14 pazienti (93%); il 33% (5 pazienti) aveva granulomi con necrosi caseosa, il 53% (8 pazienti) aveva granulomi senza necrosi e un solo paziente (7%) aveva unicamente necrosi. Un paziente, con associato coinvolgimento polmonare a carico del lobo superiore destro, presentava un'adenopatia paratracheale destra e ilare destra (stazioni #4R e 11Ri) reattive, con riscontro di soli linfociti. Tutte le sedi sono state campionate affidabilmente con prelievo giudicato adeguato all'esame cito-istologico.

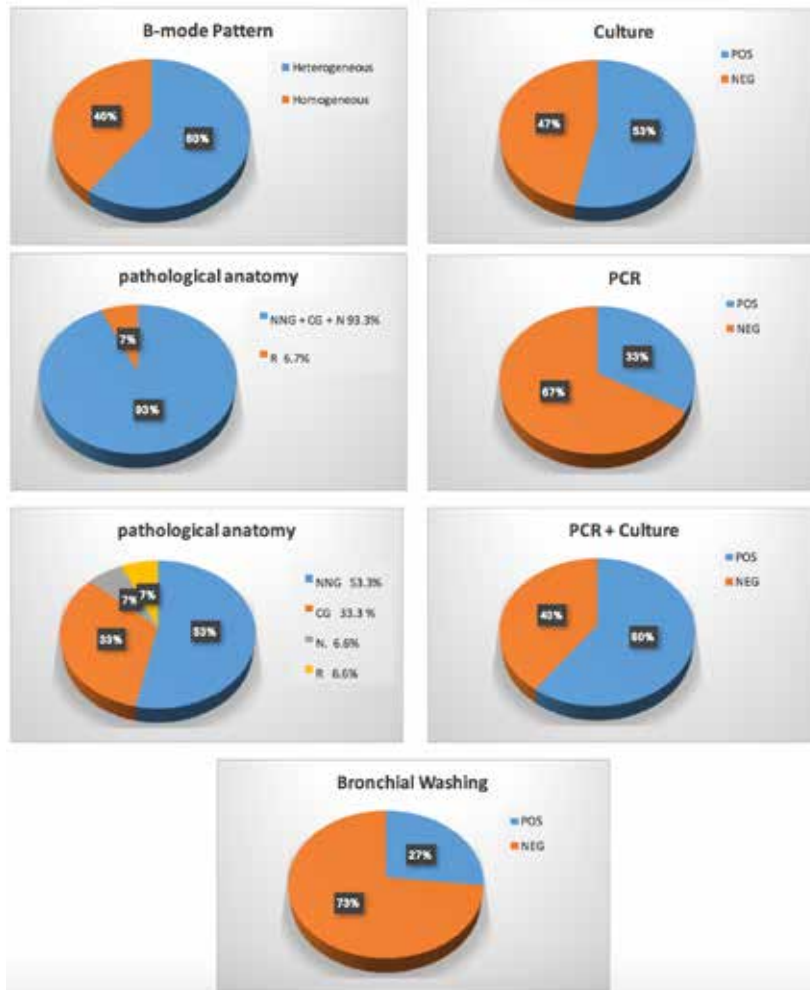
Le indagini microbiologiche su EBUS-TBNA hanno portato alla diagnosi di TB nel 60% dei casi (9/15 pz) se consideriamo la somma dei risultati del test di amplificazione con PCR (33%, 5/15) e dell'esame culturale (53%, 8/15). La ricerca microscopica per AFB (Acid-Fast Bacilli) è risultata negativa nel 100% dei casi.

L'esame culturale su broncolavaggio è risultato positivo solo in 4/15 casi (27%) e solo in pazienti con coinvolgimento polmonare parenchimale alla TC.

Il pattern ecografico disomogeneo in B-mode ottenuto mediante ecoendoscopia è risultato più frequente (9/15, 60%) ed è più frequentemente associato al riscontro di necrosi/granulomi necrotizzanti (5/9, 56%).

La presenza di necrosi/granulomi necrotizzanti è risultata associata quasi sempre ad un riscontro culturale/PCR positivo (5/6 casi, 83%). D'altro canto, bisogna invece sottolineare che ben 3/15 casi (20%) associati a prelievi con riscontro di granulomi non necro-

Figura 6 – Risultati relativi al pattern ecografico e all'analisi microbiologica e citologica.



tizzanti alla citologia hanno portato ad un esame culturale positivo per BK. Questo dato rinforza l'ipotesi che una elevata carica batterica a livello della lesione campionata porta alla presenza di necrosi e coerentemente più facilmente ad un esame culturale positivo. Ciò non significa però che la presenza di granulomi non necrotizzanti escluda la presenza di malattia tubercolare, anzi, in questa particolare categoria di pazienti, con elevata probabilità pre-test di malattia tubercolare attiva, può essere indicativa di patologia attiva, come dimostrato dal riscontro culturale e dalla risposta clinica dopo trattamento empirico.

5. Discussione

La linfadenite tubercolare (TBLA) è la **manifestazione** extrapolmonare più comune della tubercolosi⁷ e presenta notevoli problemi diagnostici in quanto le tecniche tradizio-

nali di broncoscopia e coltura dell'espettorato hanno un basso rendimento diagnostico microbiologico⁸. L'isolamento colturale consente di avere a disposizione il profilo di sensibilità **del ceppo interessato, il che rappresenta sempre di più una** necessità basilare data la prevalenza di ceppi resistenti all'isoniazide o multiresistenti⁹.

Per tale ragione **già diversi studi hanno** valutato quale sia la resa diagnostica di prelievi condotti con EBUS-TBNA in questo setting, effettuati allo scopo di ottenere materiale per esame colturale con conseguente antibiogramma in caso di positività.

Lo studio condotto da Hassan e coll. nel 2011 ha analizzato retrospettivamente 24 casi di pazienti con adenopatie mediastiniche isolate e alta probabilità pre-test di patologia tubercolare (sintomi, paese di origine, mantoux positiva): tra i 19 pazienti con diagnosi di tubercolosi confermata, la citologia su campioni ottenuti con metodica agoaspirativa ha contribuito nell'84% dei casi (16/19) e la microbiologia nel 63% (12/19)⁴.

Lo studio numericamente più importante è quello condotto retrospettivamente da Navani e coll. nel 2011 su 156 pazienti con adenopatie mediastiniche, per i quali era stata posta diagnosi di tubercolosi sulla base o della diagnosi microbiologica o di una inequivocabile risposta clinica alla terapia antitubercolare. In questo setting l'EBUS-TBNA ha contribuito complessivamente alla diagnosi nel 94% (146/156) dei casi; tra questi, un contributo significativo è stato dato dalla citologia (riscontro di granulomi non necrotizzanti, necrosi o granulomi con necrosi caseosa) nell'86% dei casi; la microbiologia è stata in grado di fornire una diagnosi (benché solo con esame colturale e quindi senza PCR) nel 47% dei casi³.

Tali risultati sono stati confermati anche da un successivo studio condotto da Geake e coll. nel 2015 ma su un campione molto meno numeroso. Si tratta di uno studio retrospettivo su 39 pazienti con adenopatie isolate senza coinvolgimento polmonare; l'EBUS-TBNA ha portato ad un riscontro microbiologico positivo nel 62% dei pazienti (24/39), anche se la PCR è stata eseguita solo in 13 casi. Il contributo dell'analisi citologica non è chiaramente riportato ma complessivamente è descritta una sensibilità del 95% se si considera l'associazione dei risultati citologici e microbiologici⁵.

Tutti questi studi sono concordi nell'attribuire alla metodica agoaspirativa un limite oggettivo nell'ottenere una diagnosi microbiologica, nonostante l'adeguatezza del prelievo (anche se la PCR non è stata eseguita in maniera sistematica).

Anche la nostra casistica conferma che la microbiologia concorre alla diagnosi solo nel 53-60% dei casi. **Non è pensabile dunque che la positività dell'esame microbiologico possa essere l'unico criterio valido per formulare una diagnosi, in quanto vi è evidentemente un limite intrinseco alla metodica** in termini di sensibilità.

Le basse percentuali di positività all'esame colturale sono probabilmente rappresentative della variabilità della carica batterica presente all'interno delle adenopatie intratoraciche. Anche nella nostra casistica, come in altre pubblicate, si nota come agoaspirati con riscontro citologico di granulomi necrotizzanti o sola necrosi avessero maggiori probabilità di portare ad un esame colturale positivo per tubercolosi. Si può pertanto ipotizzare che la carica batterica in questi linfonodi sia maggiore e concausa della necrosi.

Ugualmente, si può supporre che tali linfonodi localizzati ecoendoscopicamente in B mode appaiano a struttura più frequentemente disomogenea, proprio per la presenza di piccole aree necrotiche. Tale ipotesi trova in letteratura una conferma più forte di quanto non appaia nella nostra casistica, in cui la frequenza di linfonodi a struttura disomogenea è sì maggiore, ma non in maniera eclatante (60% dei casi).

La nostra casistica conferma inoltre che la citologia fornisce effettivamente un contributo significativo alla diagnosi di TB se si considera indicativa anche la presenza di granulomi non necrotizzanti. Tale riscontro non può essere considerato però diagnosti-

co di per sé, ma deve essere necessariamente valutato nell'ambito di un contesto clinico fortemente suggestivo. Infatti questo studio, come altri, ha preso in considerazione una coorte di pazienti in cui la probabilità pre-test di malattia era molto elevata. Questo può essere considerato un limite di questa analisi, ma permette di interpretare correttamente un risultato altrimenti ambiguo. Infatti sono stati ben 3/15 (20%) i casi in cui il riscontro citologico di granulomi non necrotizzanti è risultato associato ad un esame colturale positivo per *Mycobacterium Tuberculosis*.

A questo proposito, le figure 7, 8 e 9 presentano brevemente tre casi clinici emblematici della casistica in discussione.

Figura 7 – Caso 1.

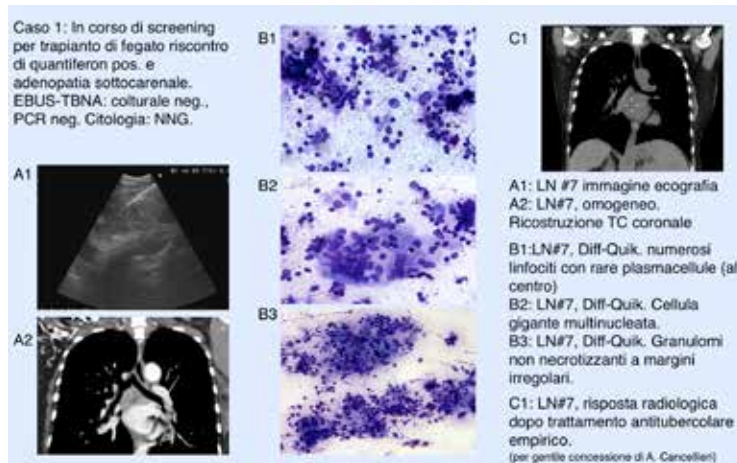
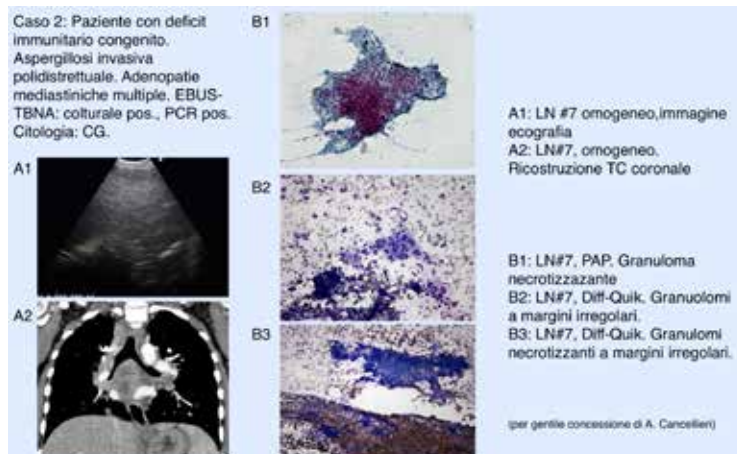
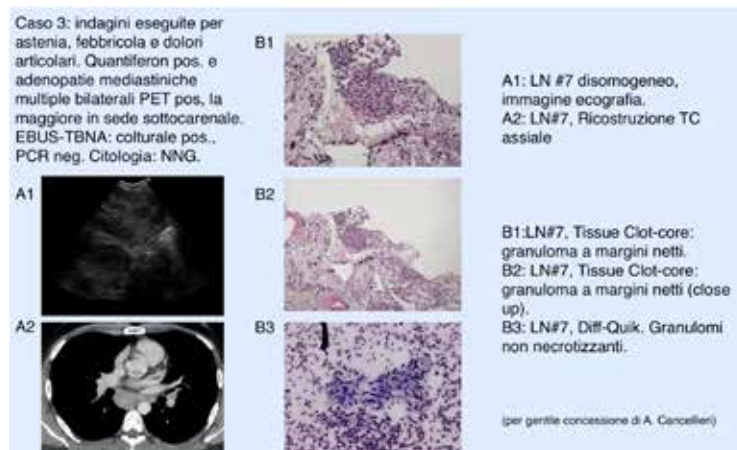


Figura 8 – Caso 2.



Un'ultima considerazione riguarda il fatto che l'EBUS-TBNA sembra aumentare la resa diagnostica del broncolavaggio anche nelle forme di TB cosiddetta 'aperta' in quanto il lavaggio ha dato esito positivo solo in 4/7 casi (57%) con coinvolgimento polmonare parenchimale alla TC, mentre l'EBUS-TBNA è risultato diagnostico in 5/7 casi (71%).

Figura 9 – Caso 3.



Il limite principale di questo studio, così come di altri pubblicati in precedenza, è l'impossibilità di escludere che la risposta clinica-radiologica al trattamento antitubercolare si manifesti in maniera indipendente al trattamento stesso, essendo questa talvolta la storia naturale della sarcoidosi, malattia in cui sono citologicamente riscontrabili granulomi non necrotizzanti e in cui le adenopatie possono talora andare incontro a riduzione di volume spontanea. Tali pazienti rischiano pertanto di essere classificati erroneamente come responsivi al trattamento antitubercolare.

Resta comunque il peso che è necessario attribuire alla presenza di positività al Quantiferon-test e ai dati anamnestici (ad es. contatti documentati recenti con soggetti affetti da forme aperte).

Un altro limite è che sono stati selezionati pazienti con alta probabilità pre-test di malattia (*selection bias*); non è quindi possibile escludere che questi risultati non siano riproducibili in popolazioni di studio con bassa prevalenza di TB.

Bibliografia

- 1 World Health Organization (2017) *Global Tuberculosis Report 2017*. Geneva: World Health Organization.
- 2 World Health Organization (2010) *Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR- TB): 2010 Global report on surveillance and response*.
- 3 Navani N., Molyneaux P.L., Breen R.A. *et al.* (2011) Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in patients with tuberculous intrathoracic lymphadenopathy: a multicentre study. *Thorax* LXVI, 889-893.
- 4 Hassan T., McLaughlin A.M., O'Connell F. *et al.* (2011) EBUS-TBNA performs well in the diagnosis of isolated thoracic tuberculous lymphadenopathy. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXXIII, 136-137.
- 5 Geake J., Hammerschlag G., Nguyen P. *et al.* (2015) Utility of EBUS-TBNA for diagnosis of mediastinal tuberculous lymphadenitis: a multicentre Australian experience. *J Thorac Dis* VII (3), 439-448.

- 6 Wu Ye, Zhang R., Xu X., Liu Y., Ying K. (2015) Diagnostic Efficacy and Safety of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration in Intrathoracic Tuberculosis. *J Ultrasound Med* XXXIV, 1645-1650.
- 7 Fiske C.T., Griffin M.R., Erin H. *et al.* (2010) Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis* X, 16.
- 8 Codecasa L.R., Besozzi G., De C.L. *et al.* (1998) Epidemiological and clinical patterns of intrathoracic lymph node tuberculosis in 60 human immunodeficiency virus-negative adult patients. *Monaldi Arch Chest Dis* LIII, 277e80.
- 9 Health Protection Agency (2010) *Tuberculosis in the UK 2010*, <http://www.hpa.org.uk/web/HPAwebFile/HPAweb_C/1287143594275> (07/2019).

Il trattamento endoscopico delle contusioni polmonari nel politrauma: revisione della letteratura. La nostra esperienza

Gerlando Fiorica, Antonino Marotta, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta*

I. Introduzione

In accordo con le statistiche del Centers for Disease Control and Prevention del 2002, le lesioni non intenzionali rimangono la principale causa di morte per età tra 1 e 44 anni. Le lesioni al torace sono la causa principale del 9% delle morti post trauma e un probabile contributo al 28% della mortalità da trauma classificata come *whole body system* dal suddetto Organismo¹. Sia la forza contundente che il trauma toracico penetrante possono causare disfunzione polmonare legata a molteplici fattori tra cui danno polmonare diretto, riduzione del movimento della parete toracica, compressione sulle strutture mediastiniche e attivazione della risposta infiammatoria sistemica legata allo shock. Tutti questi fattori causano danno secondario al polmone inizialmente non interessato dal trauma.

Una contusione polmonare isolata è rara. Più frequentemente, il danno polmonare fa parte di quella condizione clinica definita 'politrauma'. In più di tre quarti dei casi, le contusioni polmonari sono associate ad un altro trauma toracico locale, come fratture costali, *volet* toracici mobili, emotorace e pneumotorace².

Anche le contusioni polmonari sono frequentemente associate a trauma non toracico, di segmenti ossei, di addome, e sistema nervoso.

Il trattamento ottimale dei pazienti con lesioni polmonari e multiorgano richiede il riconoscimento di priorità, spesso in conflitto tra loro, nell'approccio al *critical care management*.

Il trattamento di contusioni polmonari e di insufficienza respiratoria dopo un trauma è molto avanzato negli ultimi sessant'anni. Il numero di incidenti stradali da alta velocità è aumentato con l'incremento della produzione dei veicoli a motore; di conseguenza, anche

* Gerlando Fiorica, UOC Rianimazione e Terapia Intensiva – Ospedale San Giovanni di Dio di Agrigento. Antonino Marotta, UOC Rianimazione e Terapia Intensiva – Ospedale San Giovanni di Dio di Agrigento. Piero Candoli, UOC Pneumologia – Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

le lesioni al torace sono aumentate di frequenza. Negli anni iniziali dopo la Seconda guerra mondiale, il trattamento delle fratture costali e dei volet era basato sulla stabilizzazione esterna della parete toracica. Alla incoordinazione ventilatoria con conseguente riduzione della *compliance* respiratoria è stata attribuita la responsabilità dell'insorgenza di insufficienza respiratoria dopo trauma toracico.

Nel 1956, Avery e collaboratori³ hanno introdotto il concetto di *internal pneumatic stabilization*, utilizzando la ventilazione a pressione positiva in attesa di un'adeguata ossificazione delle fratture costali. La ventilazione meccanica insieme alla nascita delle unità di terapia intensiva hanno dato come risultato il notevole miglioramento dell'*outcome* dei pazienti; tuttavia, molte complicanze continuarono a verificarsi.

Nel 1965, Reid e Baird⁴ posero l'attenzione in particolare alle contusioni del parenchima polmonare e non all'instabilità della gabbia toracica. Dalla metà degli anni Settanta e negli anni Ottanta, la ventilazione selettiva a pressione positiva per il supporto polmonare e non per la stabilità della parete toracica divenne terapia standard⁵.

Attualmente la terapia intensiva per insufficienza respiratoria post-traumatica è mirata al mantenimento di adeguata, e non necessariamente normale, funzione polmonare, alla riduzione di lesioni iatrogene, al trattamento delle eventuali infezioni e all'attesa della guarigione del tessuto polmonare.

2. Fisiopatologia delle contusioni polmonari ed importanza del surfactante alveolare

Nel 1761, un anatomopatologo italiano, Giovanni Battista Morgagni, descrisse il danno polmonare non associato a trauma toracico. Il termine 'contusione polmonare' è stato coniato dal chirurgo militare francese Guillaume Dupuytren nel 1900.

Il danno al parenchima polmonare creato da trauma toracico potrebbe essere devastante portando ad insufficienza polmonare grave e morte. Si tratta di un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di ARDS, polmoniti, insufficienza respiratoria cronica ed è associato ad una mortalità del 10-25%.

Nonostante i progressi nella gestione della contusione polmonare (PC), morbilità e mortalità rimangono un significativo problema clinico^{6,7}, essendo la lesione intratoracica più comune rispetto al trauma toracico non-penetrante^{8,9}. La PC è stata individuata come una delle cause di disfunzione respiratoria a lungo termine^{10,11}.

La PC è caratterizzata da danno polmonare diretto a seguito di trauma toracico, trauma da esplosione, shock associato a ferita penetrante, con conseguente perdita di regioni di ventilazione fisiologica, accumulo di detriti e coaguli, rottura di bronchioli, presenza di sangue e suoi derivati nel polmone; tutto questo attiva la risposta cellulare ed umorale tramite i mediatori dell'infiammazione che stimolano la migrazione dei granulociti neutrofili, citochine, ossido-radicali tossici ed enzimi proteolitici e lipolitici. L'attivazione dei mediatori porta ad un aumento della permeabilità della membrana cellulare, edema alveolare iperproteico¹², e disfunzioni a carico del surfactante¹³.

Inoltre, il danno diretto epiteliale alveolare (pneumociti di II tipo) provoca una riduzione del tensioattivo e crea instabilità alveolo-bronchiolare, con conseguente ulteriore perdita di aree di ventilazione¹⁴. La lesione dell'epitelio alveolare e della sua barriera è un fattore determinante nella misura della gravità dell'Acute Lung Injury (ALI) clinica. Le cellule alveolari di tipo II (ATII cells) svolgono un ruolo fondamentale nel trasporto di ioni e fluidi e secrezione di surfactante. Nell'insorgenza di ALI, la diminuita sintesi, secrezione o assorbimento di tensioattivo insieme all'aumentata permeabilità epiteliale alveolare potrebbe-

ro contribuire ad una inadeguata disponibilità di sostanze tensioattive efficaci negli spazi aerei distali del polmone. Inoltre, la composizione e la funzione del tensioattivo possono essere alterate da fattori inibitori quali l'edema polmonare iperproteico o la degradazione nello spazio alveolare, a causa di lipasi e proteinasi. Il surfattante polmonare è prodotto dalle cellule ATII nel polmone e il suo riciclaggio ha luogo sia ad opera delle cellule ATII che da macrofagi alveolari¹⁵. Il surfattante polmonare è composto da due frazioni principali: lipidi e proteine tensioattive specifiche¹⁵. I lipidi costituiscono circa il 90% del tensioattivo polmonare e i fosfolipidi (70-80% è fosfatidilcolina) la maggior parte di questi ultimi¹⁵.

Sebbene il surfattante sia composto principalmente da lipidi e proteine, costituisce il 10% di tensioattivo polmonare. Le proteine possono essere divise in due gruppi: proteine idrofile SP-A e SP-D e proteine idrofobe SP-B e SP-C¹⁵.

Il danno polmonare conseguente a trauma può portare a insufficienza respiratoria acuta che richiede immediata ventilazione artificiale.

Quando si sviluppa ARDS, nel 40-60% dei casi risulta in un quadro clinico talmente grave da essere spesso incurabile¹⁶.

Negli ultimi tempi ha preso sempre più campo la tendenza ad effettuare terapia locale al polmone contuso. Tale terapia può favorire la rimozione del materiale estraneo al polmone (ad esempio broncolavaggio, BAL), in grado di bloccare o attenuare precocemente la cascata infiammatoria locale ed evitare danni estesi anche alle aree polmonari inizialmente non compromesse. Inoltre, può contribuire ad una eliminazione degli inibitori del surfattante dal polmone e ad un supplemento locale di surfattante (somministrazione selettiva di surfattante dopo BAL).

Si è ipotizzato che un precoce trattamento attraverso BAL medicato (salina e surfattante naturale), eseguito per rimuovere materiale necrotico da una zona polmonare contusa, potrebbe rivelarsi efficace nel miglioramento della contusione polmonare da trauma toracico, riducendo i tempi di intubazione e conseguentemente la ventilazione meccanica, migliorando lo scambio di gas¹⁷.

3. Razionale del trattamento. Revisione della letteratura

3.1 Le proteine del surfattante

Le proteine tensioattive (SP) svolgono un ruolo importante nel metabolismo e nella funzione del surfattante. È stato dimostrato che SP-B, così come SP-C, è promuovente l'inserimento dei lipidi all'interno del monostrato che costituisce l'interfaccia aria/liquido. In questo modo, si mantiene una bassa tensione superficiale, proteggendo il film lipidico dall'essere contaminato da proteine non tensioattive che possono provocare inattivazione o degradazione del film tensioattivo stesso. Si ritiene che SP-A e SP-D siano molecole del sistema immunitario vista la loro capacità di riconoscere un ampio spettro di agenti patogeni. Molti studi hanno dimostrato che SP-A e SP-D interagiscono con un numero di virus, batteri e funghi e con allergeni glicoconiugati inalati, come i grani di polline e gli allergeni dell'acaro. Inoltre, è stato dimostrato che SP-A e SP-D si legano ai macrofagi alveolari, che trasportano recettori per SP-A e SP-D sulla loro superficie.

I surfattanti esogeni differiscono nel loro contenuto di SP e negli effetti fisiologici. Da un confronto tra il trattamento del *distress* respiratorio neonatale con surfattante naturale (contenente SP-B/C) e con tensioattivo sintetico (senza SP), Beresford e Shaw hanno osservato un aumento della quantità di SP-A/B/D nel BAL in tutti i bambini¹⁸. Non c'era differenza significativa nelle concentrazioni del BAL in SP-A e SP-D tra i due tensioattivi utilizzati. Le

concentrazioni nel BAL di SP-A non correlavano significativamente con l'*outcome*, ma basse concentrazioni nel BAL di SP-B e SP-D erano associate a prognosi clinica peggiore¹⁸.

Nei pazienti adulti, le concentrazioni di SP-D in corso di edema polmonare erano significativamente più basse rispetto ai polmoni dei pazienti con funzionalità polmonare gravemente compromessa¹⁶. Di contro, non c'era alcuna correlazione tra i livelli plasmatici di SP-D e la gravità della malattia o il suo *outcome*, mentre l'aumentata concentrazione di SP-A era associata alla gravità e all'*outcome*¹⁹. SP-A, dunque, ha un ruolo importante nell'omeostasi dello strato fluido di rivestimento alveolare e nella difesa immunitaria polmonare. La fagocitosi delle cellule apoptotiche infiammatorie da parte dei macrofagi alveolari è una componente chiave per la risoluzione dell'infiammazione all'interno dello spazio ventilatorio.

3.2 I lipidi del surfattante

La ventilazione meccanica nei polmoni sani altera la composizione lipidica e il suo contenuto²⁰. Il deterioramento del tensioattivo può essere causato a diversi livelli; una causa importante può essere la degradazione dei lipidi attraverso fosfolipasi durante un danno polmonare infiammatorio. Gli enzimi litici di questo tipo possono degradare e inattivare non solo il tensioattivo endogeno ma anche quello esogeno utilizzato nel trattamento di ALI e ARDS²¹. Tutti gli attuali farmaci tensioattivi esogeni contengono quantità notevoli di fosfolipidi compresa la dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC), il componente più prevalente del tensioattivo polmonare endogeno.

Wang e altri hanno dimostrato che un lipide sintetico (analogo DPPC) resistente alla degradazione da fosfolipasi in vitro ha uguale o inferiore tensione superficiale dinamica rispetto al 'normale' DPPC; l'aggiunta di SP-B/C ulteriormente migliora le caratteristiche in vitro²¹. Oltre ai fosfolipidi, il colesterolo è il principale componente non fosfolipidico del tensioattivo (10-20 moli %). Il colesterolo può abbassare la tensione superficiale²². Questo effetto dipende dalla concentrazione di colesterolo ed è più pronunciato in presenza di SP-B²². Ciò fornisce prove aggiuntive che il surfattante naturale, che contiene sia SP-B che SP-C, è superiore ai tensioattivi privi di uno dei componenti.

4. Revisione della letteratura

Molti studi hanno fornito informazioni preziose sui vari fattori che possono influenzare la risposta dell'ospite al tensioattivo esogeno. Questi fattori includono:

1. la natura e gravità della lesione polmonare al momento del trattamento;
2. la scelta della preparazione del surfattante da somministrare;
3. il costo, la frequenza e il metodo di somministrazione utilizzati;
4. il timing di somministrazione del surfattante nell'evoluzione della malattia;
5. la modalità di ventilazione utilizzata durante e dopo la somministrazione di tensioattivo.

Prima di discutere ciascun fattore individualmente o in combinazione, vale la pena esaminare, in senso generale, alcuni degli approcci sperimentali usati per studiare la terapia del surfattante in ALI/ARDS.

La maggior parte degli studi pre-clinici che valutano la somministrazione di tensioattivo esogeno ha utilizzato sperimentazione animale attraverso vari modelli di danno polmonare acuto. Purtroppo, a differenza degli animali pre-termine, che riflettono accuratamente le condizioni cliniche di Newborn Respiratory Distress Syndrome (nRDS) nei

neonati pre-termine²³, non esiste un tale modello ideale di ARDS. Di conseguenza, è stata studiata una varietà di modelli diversi, ciascuno con i propri vantaggi e svantaggi.

Nonostante queste limitazioni, tuttavia, è stato utile per confrontare direttamente l'efficacia di diverse preparazioni di tensioattivo esogeno e/o le modalità di ventilazione durante e dopo la somministrazione del tensioattivo²⁴.

Nel 1967 Ashbaugh e altri hanno descritto lo sviluppo dell'insufficienza respiratoria acuta in 12 pazienti con dispnea progressiva e ipossiemia che non hanno risposto ad un aumento della FiO_2 ²⁵. L'esame post-mortem ha rivelato una grave riduzione della *compliance* polmonare e segni istologici di atelettasia, emorragia, edema polmonare e formazione di membrane ialine. Poiché le caratteristiche cliniche e patologiche assomigliavano a quelle osservate nei neonati con Infant Respiratory Distress Syndrome (IRDS), è stato coniato il termine 'Sindrome da *distress* respiratorio dell'adulto' (ARDS)²⁶. È stata ribattezzata 'Sindrome da *distress* respiratorio acuto' da una conferenza *American-European Consensus* su ARDS che l'ha definita come una patologia che precede un evento catastrofico, caratterizzato da un rapporto PaO_2/FiO_2 inferiore a 200 mmHg, infiltrati bilaterali evidenti alla radiografia del torace e pressione capillare polmonare inferiore a 18 mm Hg o nessuna evidenza clinica di aumento della pressione atriale sinistra.

A causa delle somiglianze osservate tra IRDS e ARDS, Petty e Ashbaugh hanno ipotizzato che la superficie del polmone sia anormale nell'ARDS e che il deficit di surfattante potrebbe eventualmente contribuire alla fisiopatologia dell'insufficienza respiratoria²⁷. Sebbene, a differenza dell'IRDS, il deficit di materiale tensioattivo non sia il problema iniziale nell'ARDS, è stata osservata una vasta gamma di anomalie biofisiche e biochimiche del sistema tensioattivo polmonare, favorendo il collasso alveolare con disallineamento ventilazione/perfusione e, in particolare, lo shunt di flusso²⁸⁻³³.

Un ampio studio multicentrico randomizzato ha studiato l'efficacia di Exosurf aerosol, un preparato sintetico³⁴ (Tab. 1). Inoltre, diversi studi pilota hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia di entrambi i preparati tensioattivi naturali e sintetici nell'ARDS.

Tabella 1 – Studio pilota di ricerca efficacia e sicurezza nella somministrazione di surfattante in ARDS: i dati sono di uno studio multicentrico con surfattante sintetico contenente solo fosfolipidi (EXOSURF®), di uno studio pilota con surfattante sintetico contenente frammenti di SP-B e fosfolipidi (KL-4), di tre studi pilota con surfattante naturale (bovino: SURVANTA®, ALVEOFACT® – porcino: CUROSURF®) e di uno studio pilota con surfattante sintetico contenente SP-C ricombinate (rSP-C) e fosfolipidi (VENTICUTE®) (PL fosfolipidi totali).

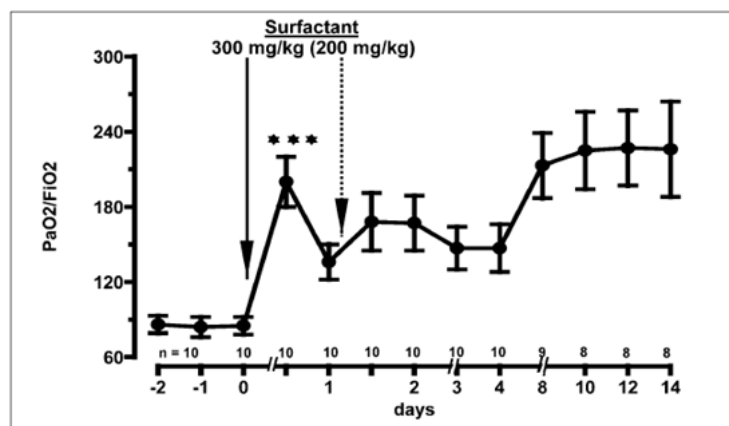
Surfattante	Applicazione	Dosaggio (mg/Kg)	PaO_2/FiO_2	PaO_2/FiO_2	Referenza
			pre-trattamento	post-trattamento	
EXOSURF®	Aerosol (5 giorni)	Controllo: 0	140 ± 64	Approx. +35%	31
		EXOSURF®: Approx. 5/die	145 ± 82	Approx. + 45%	
KL-4®	Lavaggio bronchiale	30 ml di 2,5 mg/ml o 10 mg/ml di Surfactin per segmento polmonare per tre volte	143 ± 46	150 ± 0.11	35

		Controllo: 0	128	133	
SURVANTA®	Instillazione tracheale	Survanta®			
		8 x 50	98	161	32
		4 x 100	124	182	
		8 x 100	133	162	
CUROSURF®	Broncoscopica	50	Dati non pres.	+ 49% ± 16	33
ALVEOFACT®	Broncoscopica	300-500	85 ± 7fdff	200 ± 20	35b
		Controllo: 0			
VENTICUTE®	Instillazione tracheale	VENTICUTE®	Dati non pres.	139 ± 59	34
		4 x 1 rSP-C+200 PL			

In uno studio, l'applicazione intratracheale ripetuta della preparazione di surfattante bovino, Survanta®, è stata somministrata agli adulti con insufficienza respiratoria acuta, con dosi cumulative tra 300 e 800 mg/kg. Sono stati osservati un miglioramento dello scambio dei gas e una tendenza verso un aumento della sopravvivenza³⁵. Sono stati osservati effetti positivi simili con la preparazione suina Curosurf®³⁶.

Nel 2003 Moller e altri dimostrarono che l'applicazione broncoscopica di un estratto di tensioattivo bovino (Alveofact®) a dieci pazienti con grave ARDS indotta da sepsi a una dose totale di 300 mg/kg³⁶ ha comportato un aumento del rapporto medio $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ da meno di 90 mmHg a circa 200 mmHg (Fig. 1).

Figura 1 – Decorso temporale di $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ dopo somministrazione di surfattante in ARDS. I dati sono medi ± SEM. Un totale di 300 mg/kg di Alveofact è stato instillato tramite broncoscopio in dosi separate in ciascun segmento di entrambi i polmoni in dieci pazienti (tempo zero, n = 10). In cinque pazienti, nei quali l'aumento dell'ossigenazione arteriosa è stato parzialmente perso nelle ore successive, una seconda dose di 200 mg/kg di Alveofact è stata applicata 18-24 ore dopo. Il valore massimo di $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ viene indicato per ogni giorno e per ogni 12 ore entro i primi 2 giorni. Il numero di pazienti sopravvissuti è indicato (n). *** $p < 0,001$ per il confronto dei valori di $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ prima e dopo la prima applicazione di surfattante.



È stata anche osservata la ricostituzione dello strato tensioattivo alveolare e la sua attività di superficie, con un profondo miglioramento del rapporto fosfolipide (PL)/proteine,

il relativo contenuto di grandi aggregati superficiali e fosfatidilcolina e la minima tensione superficiale sia in assenza che presenza delle proteine BALF (Tab. 2).

Nel 2003, Spragg e altri, in un lavoro condotto in Europa e in Sud Africa, hanno studiato la fattibilità e l'efficacia di un'applicazione tracheale di una preparazione di tensioattivo ricombinante a base di SP-C (Venticut®)³⁷. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere la terapia standard da sola (STD, n = 12) o terapia standard più surfattante con rSP-C. Sono state studiate due diverse dosi: un gruppo MID (n = 14) ha ricevuto un totale di 200 mg/kg di fosfolipidi e un gruppo HIGH (n = 15) ha ricevuto 500 mg/kg. Ventiquattro ore dopo il trattamento, il rapporto PaO₂/FIO₂ era 184 ± 64 mmHg nel gruppo MID rispetto a 139 ± 59 mmHg nel gruppo STD.

Il 57% dei pazienti del gruppo MID è stato svezzato con successo entro il giorno 28 rispetto a solo il 25% nel gruppo STD. Di conseguenza, i giorni senza ventilazione erano 10,9 (media) e 14 (mediana) nel gruppo MID e 1,8 (media) e 0 (mediana) nel gruppo STD. La mortalità era del 29% nel MID e del 33% nel gruppo STD. Nessuna differenza è stata osservata in HIGH, rispetto al gruppo STD.

Tabella 2 – Parametri di surfattante nel liquido di lavaggio broncoalveolare (BAL) ottenuto dai dati di pazienti ARDS (n = 10) prima (pre) e 15-21 ore dopo la sostituzione del surfattante (post-) (300-500 mg/kg di ALVEOFACT®), da controllo su pazienti sani (n = 10) e dal surfattante usato per la terapia sostitutiva (Alveofact®, n = 3) (PPR rapporto fosfolipidi/proteine, LSA grandi aggregati tensioattivi, PL fosfolipidi totali, PC fosfatidilcolina, PG fosfatidilglicerolo, SM sfingomieline, SP-A proteina A del surfattante, SP-B proteina B del surfattante, g_{ads} assorbimento, g_{min} tensione superficiale minima, + P in presenza di proteina supernatante.

	Pz con ARDS pre-trattamento	Pz con ARDS post-trattamento	Controllo	ALVEOFACT®
PPR	0,02 ± 0,01	0,23 ± 0,1	0,58 ± 0,1	-
LSA (% di PL)	27,7 ± 5,3	68,6 ± 8,8	67,0 ± 7,1	> 90%
PC (% di PL)	72,6 ± 2,1	85,3 ± 1,0	83,1 ± 0,9	87,8 ± 0,4
PG (% di PL)	3,1 ± 0,6	7,2 ± 0,9	8,6 ± 0,6	7,6 ± 0,1
SM (% di PL)	7,7 ± 1,3	2,4 ± 0,5	0,8 ± 0,2	0,8 ± 0,1
SP-A (% di PL)	1,0 ± 0,5	0,4 ± 0,1	6,2 ± 0,7	-
SP-B (% di PL)	3,73 ± 1,15	4,9 ± 1,26	3,0 ± 0,3	3,8 ± 0,7
g _{ads} (mN/m)	45,0 ± 1,6	25,6 ± 2,8	22,5 ± 0,2	22,2 ± 0,3
g _{min} (mN/m)	21,6 ± 1,4	9,2 ± 2,8	0,25 ± 0,2	0,28 ± 0,3
g _{ads} + P (mN/m)	43,5 ± 1,5	37,6 ± 2,4	22,7 ± 0,7	-
g _{min} + P (mN/m)	34,4 ± 2,2	24,2 ± 3,6	0,5 ± 0,3	-

Wiswell e altri in uno studio pilota su 12 pazienti con ARDS hanno cercato di trattare i polmoni contusi mediante lavaggio sequenziale broncopulmonare con un surfattante sintetico diluito (KL-4®, Surfaxin®)³⁸. I soggetti sono stati assegnati a uno dei tre regimi di trattamento con dosi crescenti del composto artificiale. Sebbene non ci siano state gravi conseguenze negative dalla procedura, tre dei cinque pazienti con ARDS con sepsi sono morti. Al 28° giorno, i due sopravvissuti erano fuori ventilazione meccanica per una media di 2,8 giorni e nessuno dei due era stato dimesso. Al contrario, i sette pazienti ARDS non settici erano fuori ventilazione meccanica per una media di 20 giorni e tutti erano stati dimessi. Dopo l'instillazione, i pazienti hanno mostrato una migliore ossigenazione e hanno richiesto impostazioni inferiori di ventilazione.

Di contro, Anzueto e altri^{39,40} non hanno potuto dimostrare alcun effetto benefico di Exosurf® aerosolizzato nell'ARDS indotta da sepsi in un ampio studio (725 pazienti), multicentrico, randomizzato, controllato con placebo. Tuttavia, tre importanti critiche possono essere livellate: Exosurf® è una preparazione tensioattiva sintetica priva di proteine tensioattive. In vitro, Exosurf® mostra una ragionevole attività superficiale, ma è chiaramente meno attivo rispetto ai preparati di superficie naturali negli studi sugli animali e nei pazienti IRDS. Inoltre, Exosurf® è estremamente sensibile mentre altre preparazioni di tensioattivo naturale sono piuttosto resistenti all'inibizione da parte delle proteine plasmatiche. Una ragione ovvia è la completa assenza delle apoproteine idrofobiche superficiali SP-B e SP-C, che sono note per migliorare la resistenza del tensioattivo all'inibizione da parte delle proteine plasmatiche⁴¹. Inoltre, a causa della tecnica di aerosol utilizzata, il dosaggio del materiale tensioattivo in questo studio potrebbe essere stato troppo basso per ottenere un effetto significativo. Come hanno dimostrato gli stessi autori, il tasso di deposizione polmonare relativa era del 4-5%. Pertanto, i loro pazienti hanno ricevuto una media di 5 mg di Exosurf® per kg di peso corporeo al giorno. Questo dosaggio è di circa un ordine di grandezza inferiore a quello delle attuali raccomandazioni sul trattamento IRDS ed è probabilmente un altro ordine di grandezza al di sotto del dosaggio che può essere efficace nell'ARDS, dove il materiale esogeno tensioattivo deve affrontare l'alto carico di inibitori^{42,43}.

Kesecioglu e altri nel 2001 hanno determinato l'efficacia e sicurezza di instillazione intratracheale di un tensioattivo porcino naturale (HL 10) in pazienti con ALI o ARDS in uno studio di fase II europeo, prospettico, randomizzato, multicentrico⁴⁴. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia standard più tensioattivo (n = 22) o sola terapia standard (n = 14). Il dosaggio era di 200 mg di fosfolipidi/kg di peso corporeo ideale (fino a quattro dosi nel caso di recidiva). Le variabili di efficacia erano cambiamenti in $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, durata della degenza ospedaliera e mortalità a 28 giorni. Misure di ossigenazione, durata della ventilazione e durata della permanenza in unità di terapia intensiva non differivano significativamente tra i due gruppi. Tuttavia, la mortalità a 28 giorni nel gruppo tensioattivo era 2/22 (9%) rispetto a 6/14 (43%) nel gruppo di controllo (P = 0,036). Sulla base di questi risultati promettenti, gli autori hanno concluso che la terapia con tensioattivi ha migliorato la sopravvivenza in modo significativo, ed è iniziato uno studio di fase III.

Nel 2003 Gregory e altri⁴⁵ hanno mostrato ulteriori risultati sul lavaggio segmentario broncopolmonare in 22 pazienti ARDS con Surfaxin® (surfattante sintetico), a rafforzare i risultati di Wiswell e altri³⁸. Sono state somministrate concentrazioni crescenti di Surfaxin®: 22,8 g (n = 5), 34,2 g (n = 6), 57 g (n = 6) e 61 g (n = 5) di fosfolipidi. Gli *endpoint* primari erano la sicurezza e tollerabilità. Tasso di mortalità, giorni senza ventilazione e numero di pazienti vivi e senza ventilazione meccanica erano parametri di *outcome* secondari. I pazienti che hanno ricevuto alte dosi di fosfolipidi avevano un tasso di mortalità di 0. In totale, il 67% dei pazienti che hanno la dose di 57 g era vivo e senza ventilazione al giorno 28 e il 100% dei pazienti che avevano ricevuto la dose di 61 g era vivo e svezzato dalla ventilazione meccanica al giorno 28.

Nel 2010 Marraro e altri, in uno studio italiano hanno valutato 44 pazienti di età compresa tra i 19 e i 68 anni, ricoverati in Terapia Intensiva (ICU) per recente trauma toracico unilaterale che necessitava di intubazione e ventilazione meccanica. La patologia polmonare è caratterizzata da emorragia del parenchima, edema interstiziale, alveolite localizzata o generale, consolidate aree emorragiche e necrotiche polmonari ecc., associate a fratture multiple anteriori costali (come minimo 4 coste tra la 2^a e la 9^a).

Tutti i pazienti sono stati ventilati artificialmente dopo intubazione tracheale usando una strategia protettiva polmonare (volume corrente tra i 6 e gli 8 ml/kg, frequenza respiratoria per mantenere un adeguato volume minimo e livello di PEEP in corrispondenza al punto inferiore di flessione della curva di volume pressorio).

Dopo un'ora dalla stabilizzazione i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi. Il 1° gruppo (22 casi) ha mantenuto solo il trattamento respiratorio iniziato. Il 2° gruppo (22 casi) è stato sottoposto a BAL con 100 ml di soluzione salina e 25 mg/ml di surfattante naturale (Curosurf®). Sono stati aggiunti 250 mg di surfattante naturale dopo un'ora nella stessa area in cui era stato effettuato il BAL. Dopo il BAL il 2° gruppo è stato ricollegato al ventilatore con gli stessi parametri del gruppo non trattato.

I due gruppi erano simili in termini di età e punteggio di gravità (APACHE II e SAPS).

1° gruppo. In tutti i pazienti, a circa 24-36 ore dalla ventilazione artificiale, è stato necessario aumentare progressivamente il volume minimo del 30-50% e la FiO₂ fino a 0,5 e in 10 casi fino a 0,7. La patologia polmonare è stata risolta lentamente e la contusione polmonare è evoluta in una consolidazione progressiva e si è estesa ad una gran parte del polmone omolaterale e nel 50% dei casi anche al polmone contralaterale. Dieci pazienti hanno sviluppato una moderata ARDS. Tra il 5° e il 6° giorno di trattamento tutti i pazienti hanno manifestato febbre, leucocitosi e un aumento dei mediatori di infiammazione e sepsi controllati con antibiotici. L'estubazione ha avuto luogo (è stata effettuata) mediamente dopo 9 giorni e in nessun caso prima del 6° giorno di ventilazione artificiale. Tutti i pazienti sono sopravvissuti, sebbene il 25% ha richiesto una permanenza prolungata in ospedale di più di un mese per la riabilitazione respiratoria.

2° gruppo. Il BAL è stato effettuato senza complicazioni. Nel 25% dei casi è stata rilevata una moderata desaturazione d'ossigeno e un aumento dell'EtCO₂ e si è risolta spontaneamente nel giro di un'ora. La ventilazione è migliorata progressivamente nell'arco delle 24 ore, permettendo una riduzione nel volume minimo per assicurare un normale PaCO₂. Alla 24^a ora tutti i pazienti non hanno più richiesto FiO₂ al di sopra di 0,35. Le secrezioni bronco-tracheali sono rimaste leggermente chiazze di sangue nel corso delle prime 24 ore, diventando progressivamente più chiare nel colore, più fluide e più facili da drenare. In nessun paziente sono state notate complicazioni derivanti da infezione. L'estubazione è stata eseguita in media dopo 4 giorni. Tutti i pazienti sono sopravvissuti e nessuno ha richiesto una terapia di riabilitazione respiratoria prolungata (non più di 10 giorni).

In sintesi, vi sono buone prove che avvengano gravi anomalie del sistema tensioattivo polmonare nell'ARDS e che contribuiscono alla fisiopatologia di questa malattia. I tentativi di applicare materiale tensioattivo esogeno intatto hanno avuto esito positivo in alcuni studi pilota riguardanti la fattibilità e la sicurezza. Insieme a un deciso ripristino delle proprietà fisiologiche del tensioattivo, si è registrato un miglioramento acuto e significativo dello scambio gassoso. Ovviamente, erano necessarie dosi molto più elevate per produrre effetti clinici rispetto all'ARDS; ciò sembra correlato alla presenza di composti inibitori del surfattante nel compartimento alveolare dei pazienti ARDS. Sono attualmente in corso studi controllati su popolazioni di pazienti più grandi; questi possono aiutare a chiarire se la terapia con tensioattivi può ridurre la mortalità di ARDS o avere un impatto sull'infiammazione, sulla proliferazione delle cellule ospite-recinzione e mesenchimale. A causa della natura molto complessa di ARDS, potrebbe essere necessario combinare diverse strategie di trattamento, ad esempio terapia sostitutiva con tensioattivi più applicazione per via inalatoria di agenti vasodilatatori come ossido nitrico^{46,47}, prostaciclina (PGI₂)⁴⁸ o agenti fibrinolitici come urokinasi⁴⁹, oltre a strategie di ventilazione che riducono lo stress da contusione sul tessuto polmonare danneggiato⁵⁰.

5. La nostra esperienza: case report

Un giovane uomo di 20 anni veniva ammesso presso la nostra UO di Terapia Intensiva e Rianimazione in seguito a politrauma della strada. Vigile, cosciente e orientato, GCS 13 riportava ferite lacero-contuse diffuse al volto, collo, torace, arti superiori.

EGA all'ingresso in respiro spontaneo in O₂: pH 7,22 – pCO₂ 70 mmHg – pO₂ 82,7 mmHg – SpO₂ 93%. H. 6.30 Eseguita TC torace con MDC:

A dx si apprezzano multiple aree di addensamento parenchimale a tutti i segmenti polmonare, ove si eccettuino i segmenti del lobo medio; i reperti sono compatibili con multiple aree di contusione polmonare.

Grossolana falda aerea in sede basale destra, verosimilmente in sede sovradiaframmatica; minima falda di pneumotorace (PNX) a destra soprattutto in sede anteriore (DAP max in sede apicale di circa 10 mm) ed in minor misura in sede paramediastinica. A sinistra area sfumata di addensamento parenchimale di analogo significato, a carico del segmento anteriore del lobo superiore. Minima falda di PNX in sede paramediastinica. Versamento pleurico ai segmenti declivi in sede basale a dx. Frattura arco posteriore della I costa, bilateralmente. Frattura scomposta arco posteriore della X costa a dx, frattura composta dell'arco posteriore della X costa di sinistra... (Figg. 2 e 3).

Figura 2 – Scansioni TC torace con MDC all'ingresso.

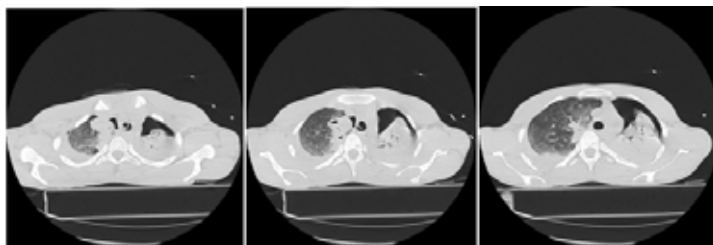
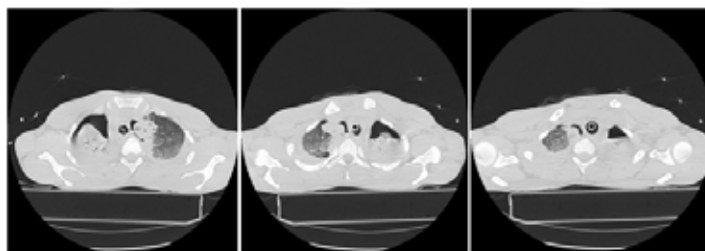


Figura 3 – Scansioni TC torace con MDC all'ingresso.



Per il peggioramento del quadro emogasanalitico con spiccata ipercapnia ed ipossia, veniva sottoposto ad intubazione oro-tracheale e ventilato in modalità PCV.

Eseguito broncolavaggio con fibroscopio flessibile, venivano rimosse secrezioni dense miste a sangue.

Si eseguiva Rx torace di controllo: «... opacamento massivo dell'emittoce di sx da verosimile versamento. Falda di PNX apicale a dx dello spessore massimo di 12 mm. Sfumate aree di addensamento parenchimale contusive al terzo medio dell'emittoce di dx...» (Fig. 4a).

Applicato drenaggio pleurico (Fig. 4b).
H 15.30 TC Torace:

Campi polmonari asimmetrici per minore espansione del sinistro. A sinistra, si rileva PNX anteriore (paziente supino), sulla sede del segmento anteriore del lobo polmonare superiore, del lingulare e dei segmenti basale anteriore e laterale del lobo inferiore con collasso del parenchima nei settori declivi nel cui contesto è ancora riconoscibile broncogramma aereo.

Si rileva in corrispondenza dello sfondato costo-vertebrale sulla sede del segmento basale posteriore del lobo polmonare inferiore, nel contesto dell'addensamento parenchimale, l'apice del drenaggio pleurico. Lo spessore maggiore del PNX si repertano all'altezza dell'arco di riflessione della IV-V costa sempre in sede anteriore.

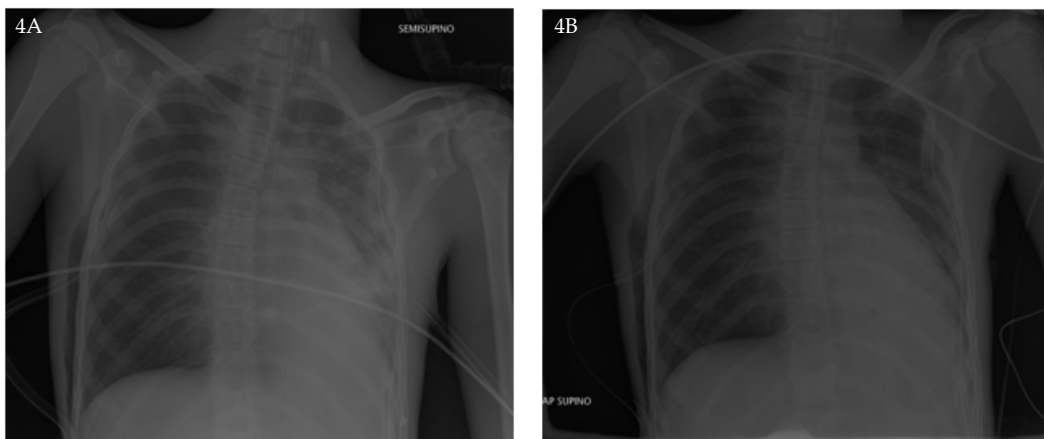
Gli organi mediastinici sono dislocati a sinistra. A destra, il parenchima polmonare risulta iperespanso con caratteristiche a 'vetro smerigliato' ed aree di sfumato addensamento parenchimale riferibili ad aree contusive in special modo in sede submantellare e nel segmento apicale ed anteriore del lobo polmonare superiore in sede mediale, sottostante ad una piccola falda di PNX. Subcentimetrica falda di PNX apicale ed anteriore (del lobo polmonare superiore), sulla sede del lobo medio ed in corrispondenza della regione anteriore in sede più caudale dove ha spessore maggiore (19, 3 mm). Modesta falda di versamento pleurico nelle sezioni polmonari declivi dagli apici alle basi i cui valori TMD orientano per una natura siero-ematica con frattura scomposta ed accavallata dell'arco posteriore della VI costa.

In terza giornata l'EGA mostrava: pH 7,43 – pCO₂ 50 mmHg – pO₂ 60 mmHg – SpO₂ 89% – FiO₂ 35% – P/F 171.

In quarta giornata l'EGA mostrava: pH 7,39 – pCO₂ 52,3 mmHg – pO₂ 67,1 mmHg – SpO₂ 92,5% – FiO₂ 40% – P/F 159.

Modificati parametri ventilatori con PEEP 10 cmH₂O – P_{supp} 11 cmH₂O – FR 14 atti/min – FiO₂ 40%.

Figura 4 – Rx torace durante la degenza.



Si decide pertanto di iniziare BAL con fibroscopio flessibile 3 volte al giorno con soluzione di CUROSURF® diluito in soluzione salina.

Dopo accurata aspirazione di sangue e secreti, sedazione e blocco neuromuscolare, la procedura BAL è stata eseguita con broncoscopio flessibile a fibre ottiche dotato di un canale operativo. Il fibroscopio è stato introdotto attraverso il tubo endotracheale utilizzato per la ventilazione del paziente.

Durante la manovra il paziente è stato disconnesso da ventilatore ed eseguita ventilazione manuale con FiO_2 100%. In caso di $\text{SpO}_2 < 85\%$, il BAL veniva sospeso e ripresa ventilazione manuale.

Sono stati eseguiti 4 boli di soluzione salina da 25 ml (totale 100 ml) nei quali erano stati diluiti 240 mg di surfattante (2,4 mg/ml).

La concentrazione di surfattante è stata stabilita in base alla quantità di fosfolipidi presenti nel polmone normale degli adulti (da 2,5 a 10 mg/kg di peso corporeo)^{44,45}, alla nostra precedente esperienza e al dosaggio suggerito in letteratura per animali ed esseri umani^{15,51,52}. La soluzione instillata è stata immediatamente rimossa dopo l'introduzione del fibroscopio. Dovendo eseguire trattamento multi-lobo, BAL e post BAL la supplementazione di surfattante è stata eseguita in ciascun lobo usando lo stesso metodo e dosaggio descritti per il lobo singolo (Tab. 3).

Un'ora dopo il completamento del BAL, un bolo di 240 mg di Curosurf® è stato instillato nelle regioni polmonari lavate per reintegrare il surfattante rimosso dalla manovra. Alla fine del BAL il paziente è stato ricollegato al ventilatore la stessa modalità ventilatoria pre-procedura.

Sono stati eseguiti trattamenti tre volte al giorno per tre giorni.

Sono stati costantemente monitorati i parametri di ventilazione, emodinamica ed emogas, registrati al livello di base, 12, 24, 36 e 48 ore dal trattamento. Gli stessi parametri erano anche registrati a 15 min e 3 ore durante e dopo BAL.

Durante la procedura venivano costantemente monitorati, saturazione periferica, frequenza cardiaca e pressione arteriosa.

Eseguito Rx torace in sesta giornata: «In atto a dx il polmone risulta quasi a parete con falda di PNX residua spessa mm 13 all'apice e accollato alla parete nei restanti ambiti. A sinistra il polmone risulta a parete ma presenta areole di impegno interstizio-alveolare alla base ed atelettasia del lobo inferiore».

EGA in nona giornata: pH 7,10 – pCO_2 41 mmHg – pO_2 75 mmHg – SpO_2 96% – FiO_2 25% – P/F 300.

Rimossi i drenaggi toracici, veniva estubato in nona giornata. Trasferito in altra UO in 12^a giornata, veniva dimesso in 15^o giornata.

6. Discussione

Il caso clinico presentato ha mostrato, in accordo con la letteratura analizzata, come l'ausilio di tecnica broncoscopica per effettuare BAL con soluzione salina medicata con surfattante risulti essere efficace e altamente terapeutica, riducendo significativamente la durata di intubazione orotracheale e della ventilazione artificiale. La rimozione di detriti estranei al polmone prodotti dal deterioramento di cellule e tessuto parenchimale e la rimozione degli inibitori del surfattante con conseguente ripristino delle quote di surfattante idoneo, consentono un recupero delle zone di parenchima polmonare non ventilato, riapertura delle vie respiratorie ostruite, apertura degli alveoli e dei bronchioli terminali. La somministrazione di surfattante è utile sia per il trattamento della deficienza di surfattante causata dalla patologia polmonare primitiva che per integrare il surfattante rimosso con il BAL.

La ridotta durata dell'intubazione porta a una riduzione del tempo di ventilazione meccanica e riduzione del rischio di polmonite associata a ventilazione nonché delle lesioni da ventilazione (VILI e VALI) che possono notevolmente complicare il recupero del paziente e richiedere prolungato e costoso trattamento.

7. Conclusioni

La letteratura riporta che la durata del trattamento con ventilazione meccanica e la permanenza in ICU espongono il paziente non solo al rischio di complicanze a breve termine ma anche alla necessità di una riabilitazione prolungata. Come conseguenza, i costi del trattamento del paziente diventano significativamente più alti.

Consideriamo, in linea con la letteratura⁵³, che è necessario distinguere il danno polmonare diretto da quello indiretto, entrambi sono fattori nello sviluppo dell'ARDS; il primo sembra rispondere meglio alla ventilazione e ai nuovi trattamenti farmacologici. L'efficacia di questi nuovi trattamenti necessitano, a nostro avviso, di essere valutati in relazione non solo alla loro capacità di ridurre la mortalità (alcune patologie possono avere bassi tassi di mortalità) ma anche alla possibilità di abbreviare il tempo di trattamento intensivo (durata dell'intubazione e ventilazione artificiale in particolare), rapido recupero e dimissione dalla terapia intensiva. Tutto ciò porta a una riduzione dei costi di gestione e riduce il bisogno di cure riabilitative prolungate.

Il nostro lavoro richiede sicuramente ulteriori conferme e studi più approfonditi.

Siamo convinti comunque che si aprano nuove prospettive nel trattamento della contusione polmonare post-trauma, considerata una delle cause più frequenti di sviluppo di ARDS.

Tabella 3 – Protocollo BAL con surfattante secondo Marraro e altri.

Adulto – adolescente				
<i>Fase di broncolavaggio</i>				
Decidere il n. di lobi da trattare; nell'adulto si intendono 4 lobi e non 5	Utilizzare 1 flacone da 3 ml di surfattante (240 mg) per ogni lobo che si è deciso di trattare	Aggiungere 100 ml di soluzione fisiologica per ogni lobo che si è deciso di trattare	(la concentrazione che ne risulta è di circa 2,5 mg di surfattante per ml di soluzione totale)	Suddividere la soluzione ottenuta in 4 o 5 dosi ed effettuare 4 o 5 broncolavaggi, a seconda dell'età
Attendere circa 1 ora				
<i>Fase di supplementazione-ripristino</i>				
Preparare un altro flacone da 3 ml di surfattante (240 mg) per ogni lobo che si è trattato, eventualmente diluiti in 7,5 ml	Somministrare il surfattante preparato in bolo, come supplementazione, ma in più aliquote per evitare stimolazione vagale			

Bibliografia

- 1 Miniño A.M., Anderson R.N., Fingerhut L.A. *et al.* (2003) Deaths: injuries 2002. *Natl Vital Stat Rep* LIV (10), 1-128.
- 2 Webb R.R. (1974) Thoracic trauma. *SCNA Newsl* LIV, 1179-1192.
- 3 Avery E.E., Morch E.T., Benson D.W. (1956) Critically crushed chests: a new method of treatment with continuous mechanical hyperventilation to produce alkalotic apnea and internal pneumatic stabilization. *J Thorac Surg* XXXII, 291-311.
- 4 Reid J.M., Baird W.L.M. (1965) Crushed chest injury: some physiological disturbances and their correction. *Br Med J* I, 1105-1109.
- 5 Richardson J.D., Adams L., Flint L.M. (1982) Selective management of flail chest and pulmonary contusion. *Ann Surg* CXCVI, 481-487.
- 6 Keel M., Meier C. (2007) Chest injuries-what is new? *Curr Opin Crit Care* XIII, 674-679.
- 7 Sutyak J.P., Wohltmann C.D., Larson J. (2007) Pulmonary contusions and critical care management in thoracic trauma. *Thorac Surg Clin* XVII, 11-23.
- 8 Bastos R., Calhoun J.H., Baisden C.E. (2008) Flail chest and pulmonary contusion. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* XX, 39-45.
- 9 Brun-Buisson C., Minelli C., Bertolini G. *et al.* (2004) Epidemiology and outcome of the acute lung injury in European intensive care units. Results from the AIVE study. *Intensive Care Med* XXX, 51-61(for the ALIVE Study Group).
- 10 Wu J., Sheng L., Wang S. *et al.* (2012) Analysis of clinical risk factors associated with the prognosis of severe multiple-trauma patients with acute lung injury. *J Emerg Med* XLIII (3), 407-412.
- 11 Weinert C.R., Gross C.R., Kangas J.R. *et al.* (1997) Health-related quality of life after acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* CLVI, 1120-1128.
- 12 Raghavendran K., Notter R.H., Davidson B.A. *et al.* (2009) Lung contusion: inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. *Shock* XXXII, 122-130.
- 13 Seitz D.H., Perl M., Mangold S. *et al.* (2008) Pulmonary contusion induces alveolar type 2 epithelial cell apoptosis: role of alveolar macrophages and neutrophils. *Shock* XXX, 537-544.
- 14 Poelma D.L., Zimmermann L.J., Scholten H.H. *et al.* (2002) In vivo and in vitro uptake of surfactant lipids by alveolar type II cells and macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* CCLXXXIII, L648-L654.
- 15 Wu J.S., Sheng L., Wang S.H. *et al.* (2008) The impact of clinical risk factors in the conversion from acute lung injury to acute respiratory distress syndrome in severe multiple trauma patients. *J Int Med Res* XXXVI, 579-586.
- 16 Marini J.J. (2007) The "open lung" compromise. *Intensive Care Med* XXXIII, 1114-1116.
- 17 Pison U., Seeger W., Buchhorn R. *et al.* (1989) Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am Rev Respir Dis* CXL, 1033-1039.
- 18 Beresford M.W., Shaw N.J. (2003) Bronchoalveolar lavage surfactant protein A, B, and D concentrations in preterm infants ventilated for respiratory distress syndrome receiving natural and synthetic surfactants. *Pediatr Res* LIII, 663-670.
- 19 Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E. *et al.* (2003) Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* XXXI, 20-27.
- 20 Tsangaris I., Lekka M.E., Kitsioulis E. *et al.* (2003) Bronchoalveolar lavage alterations during prolonged ventilation of patients without acute lung injury. *Eur Respir J* XXI, 495-501.
- 21 Wang Z., Schwan A.L., Lairson L.L. *et al.* (2003) Surface activity of a synthetic lung surfactant containing a phospholipase-resistant phospholipid analog of dipalmitoyl phosphatidylcholine. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* CCLXXXV, L550-L559.
- 22 Diemel R.V., Snel M.M., Van Golde L.M. *et al.* (2002) Effects of cholesterol on surface activity and surface topography of spread surfactant films. *Biochemistry (Mosc)* XLI, 15007-15016.

- 23 Chen C.M., Ikegami M., Ueda T., Polk D.H., Jobe A.H. (1995) Exogenous surfactant function in very preterm lambs with and without fetal corticosteroid treatment. *J. Appl. Physiol* LXXVIII, 955-960.
- 24 Hafner D., Germann P.G., Hauschke D. (1998) Comparison of rSP-c surfactant with natural and synthetic surfactants after late treatment in a rat model of the acute respiratory distress syndrome. *Br. J. Pharmacol* CXXIV, 1083-1090.
- 25 Ashbaugh D.G., Bigelow D.B., Petty T.L., Levine B.E. (1967). Acute respiratory distress in adults. *Lancet* II (7511), 319-323.
- 26 Petty T.L., Ashbaugh D.G. (1971) The adult respiratory syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest* LX (3), 233-239.
- 27 Bernard G.R., Artigas A., Brigham K.L. *et al.* (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* CXLIX, 818-824.
- 28 Giinther A., Siebert C., Schmidt R. *et al.* (1996) Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* CLIII, 176-184.
- 29 Gregory T.J., Longmore W.J., Moxley M.A. *et al.* (1991) Surfactant chemical composition and biophysical activity in acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* LXXXVIII, 1976-1981.
- 30 Hallman M., Spragg R.G., Harrell J.H., Moser K.M., Gluck L. (1982) Evidence of lung surfactant abnormality in respiratory failure. *J Clin Invest* LXX, 673-683.
- 31 Petty T.L., Silvers G.W., Paul G.W., Stanford R.E. (1979) Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest* LXXV, 571-574.
- 32 Pison U., Seeger W., Buchhorn R. *et al.* (1989) Surfactant abnormalities in patients with respiratory failure after multiple trauma. *Am Rev Respir Dis* CXL, 1033-1039.
- 33 Raymondos K., Leuwer M., Haslam P.L. *et al.* (1999) Compositional, structural and functional alterations in pulmonary surfactant in surgical patients after the early onset of systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Crit Care Med* XXVII, 82-89.
- 34 Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. *et al.* (Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group) (1996) Aerolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* CCCXXXIV, 1417-1421.
- 35 Gregory T., Steinberg K.P., Spragg R. *et al.* (1997) Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* CLV, 1309-1315.
- 36 Walmrath D., Giinther A., Ghofrani H.A. *et al.* (1996) Bronchoscopic surfactant administration in patients with severe adult respiratory distress syndrome and sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* CLIV, 57-62.
- 37 Walmrath D., De Vaal J.B., Bruining H.A. *et al.* (2000) Treatment of ARDS with rSP-Csurfactant (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* CLXI, A379.
- 38 Wiswell T.E., Smith R.M., Katz L.B. *et al.* (1999) Bronchopulmonary segmental lavage with Surfaxin (KL4-Surfactant) for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* CLX, 1188-1195.
- 39 Anzueto A., Baughman R.P., Guntupalli K.K. *et al.* (Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group) (1996) Aerolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. *New Engl J Med* CCCXXXIV, 1417-1421.
- 40 Weg J.G., Balk R.A., Tharratt R.S. *et al.* (1994) Safety and potential efficacy of an aerolized surfactant in human sepsis-induced adult respiratory distress syndrome. *JAMA* CCLXXII, 1433-1438.
- 41 Seeger W., Grube C., Giinther A., Schmidt R. (1993) Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur Respir J* VI, 971-977.

- 42 Lachmann B., Eijking E.P., So M.L., Gommers D. (1994) In vivo evaluation of the inhibitory capacity of human plasma on exogenous surfactant function. *Intensive Care Med* XX, 6-11.
- 43 Giinther A., Siebert C., Schmidt R. *et al.* (1996) Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* CLIII, 176-184.
- 44 Kesecioglu J., Schultz M.J., Lundberg D. (2001) Treatment of acute lung injury (ALI/ARDS) with surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* CLXIII, A819.
- 45 Gregory T.J., Hite R.D., Hicklin G. (2003) Dose escalation study of surfaxin delivered via bronchopulmonary segmental lavage (BPSL) in patients with ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVII, A178.
- 46 Rossaint R., Gerlach H., Schmidt-Ruhnke H. *et al.* (1995) Efficacy of inhaled nitric oxide in patients with severe ARDS. *Chest* CVII, 1107-1115.
- 47 Dembinski R., Max M., Lopez F. *et al.* (2000) Effect of inhaled nitric oxide in combination with almitrine on ventilation-perfusion distributions in experimental lung injury. *Intensive Care Med* XXVI, 221-228.
- 48 Rose F., Zwick K., Ghofrani H.A., Sibelius U., Seeger W., Walmrath D., Grimminger F. (1999) Prostacyclin enhances stretch-induced surfactant secretion in alveolar epithelial type II cells. *Am J Respir Crit Care Med* CLX, 846-851.
- 50 Schermuly R.T., Giinther A., Ermert M. *et al.* (2001) Conebulization of surfactant and urokinase restores gas exchange in perfused lungs with alveolar fibrin formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* CCLXXX, L792-L800.
- 51 Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R.G., Matthay M.A. *et al.* (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* CCCXLII, 1301-1308.
- 52 Vezzol D., Marraro G., Luchetti M. *et al.* (2002) Bronchopulmonary lavage with Curosurf in ARDS. *Biol Neonate* LXXXI (suppl. 1), 99-140.
- 53 Winswell T.E., Smith R.M., Katz L.B. *et al.* (1999) Bronchopulmonary segmental lavage with surfaxin (KL(4)- surfactant) for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* CLX, 1188-1195.
- 54 Spragg R.G., Lewis J.F., Wurst W. *et al.* (2003) Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVII, 1562-1566.

Biological markers in non-small-cell lung cancer: Programmed death-ligand 1 expression

*Anna Talia Gaccione, Cosimo Franco, Lorenzo Corbetta**

I. Introduction

To-date, lung cancer is the first cause of cancer-related death worldwide. Histologically, it can be divided into Small-cell Lung Cancer (SCLC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) which represents the majority of case^{1,2}. Defining stage of the disease is most important for therapeutic strategies. Patients who have a local disease are classified as *early stage* and are candidates to surgical approach. But many patients receive a diagnosis of advanced or metastatic disease³. Until a few years ago, their therapeutic options included chemotherapeutic drugs only. Recently, new therapies are developed in NSCLC. In a sample of diagnostic lung tissue, it is necessary to test mutations in specific oncogenes such as mutation or long deletion in Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR), rearrangement of the Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK), and aberration of Reactive Oxygen Species (ROS-1)⁴. Eligibility for these targeted therapies is assessed with molecular tests for mutations. Besides immune-targeted therapies are developed in NSCLC. Recent studies have shown that the T-cell mediated immune response was silenced by a tumor receptor called 'programmed death' 1 or 2 (PD-1, PD-2), acting as an immune inhibitor by binding its T-cell ligand (PD-L1 and PD-L2)⁵. Therefore, several monoclonal antibodies targeting the PD-1/PD-L1 pathway are developed: Nivolumab, Atezolizumab, and Pembrolizumab are approved for the treatment of NSCLC^{6,7}.

Pembrolizumab is a monoclonal antibody which binds the PD-1 receptor, blocking the interaction between the PD-1 receptor and its ligand PD-L1 and PD-L2, both immune-suppressor. It increases T-cell response and reconditions immune response⁸.

Using monoclonal antibodies produce clinical responses in advanced NSCLC as adenocarcinoma and squamous carcinoma. Therefore, expression of PD-L1 can be considered a biomarker for responsive therapy.

Patients with advanced disease undergo the bronchoscopic procedure to obtain diagnosis, staging and genetic tests concomitant. Usually, Transbronchial Needle Aspiration

* Anna Talia Gaccione and Cosimo Franco, Unit of Pulmonology, G. da Saliceto Hospital of Piacenza. Lorenzo Corbetta, University of Florence and Unit Interventional Pulmonology - Careggi University Hospital of Florence.

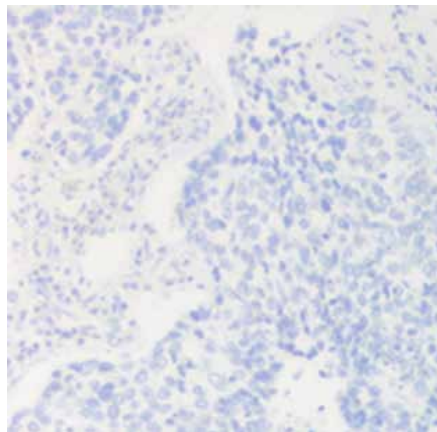
(TBNA) is the technique to collect a cytologic sample of lung tissue for the diagnostic response. To perform some molecular tests, a more voluminous material of the specimen is needed. Therefore, samples obtained by Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) or biopsy are the gold standard. The sample is collected and fixed in formalin. The PD-L1 expression is determined by immunohistochemistry (IHC) assay, which traditionally required histologic samples. IHC is performed on samples using SP263 monoclonal antibody. PD-L1 expression in tumor cells is variable from 0% to 100%. The rate of tumor cell membrane which expresses PD-L1 represents Tumor Proportion Score (TPS)⁹.

TPS is the rate of vital tumor cell showing coloring of the membrane, which can be complete or partial compared to any other vital tumor cell in a sample, classified as positive or negative. Infiltrated immune cell and normal or necrotic cell are excluding the count; almost 100 vital tumor cells are necessary to determine the expression of PD-L1. In a sample, levels of expression of PD-L1 are classified as high TPS 50%-100%, intermediate TPS 1%-100%, none <1% (Table 1, Figures 1, 2, 3: PD-L1 IHC with Ventana and SP263 monoclonal antibody. Pictures at 20x magnification).

Table 1 – Interpretation of expression levels of PD-L1 in a sample.

Level of expression PD-L1	TPS
High	50 – 100%
Intermediate	1 – 100%
None	<1%

Figure 1 – Low expression (< 1%).



Data for this study deal with samples belong patients with advanced NSCLC treated in Interventional Unit of City Hospital of Piacenza. IHC on FFPE samples was performed in Pathology Institute of Piacenza and Reggio Emilia using the SP263 monoclonal antibody on a standard BenchMark series platform of immunohistochemical automated slide stainers. AnOptiView DAB IHC Detection Kit revelation method was implemented. The Ventana PD-L1 (SP263) rabbit monoclonal primary antibody was the first commercial ready-to-use IVD IHC antibody for the evaluation of PD-L1 expression.

Figure 2 – Intermediate expression between 1% and 50%.

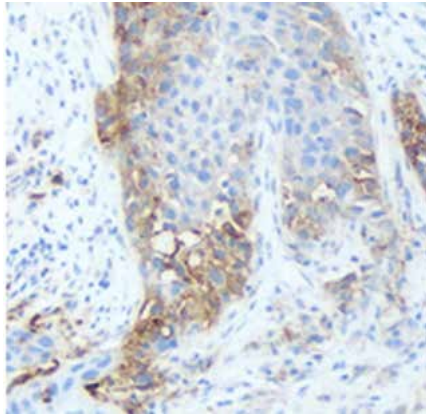
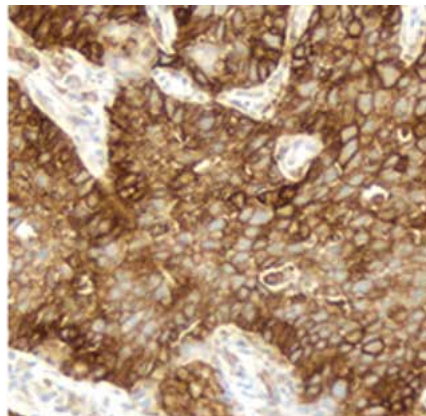


Figure 3 – High expression (> 50%).



A common problem testing PD-L1 is the rate of PD-L1 protein expression in small biopsies and surgical specimens. This is mostly due to tumor heterogeneity (Figures 4, 5: big surgical specimens, as seen at low magnification (4x).

Figure 4 – PD-L1 heterogeneous expression in big surgical specimens, as seen at low magnification (4x).

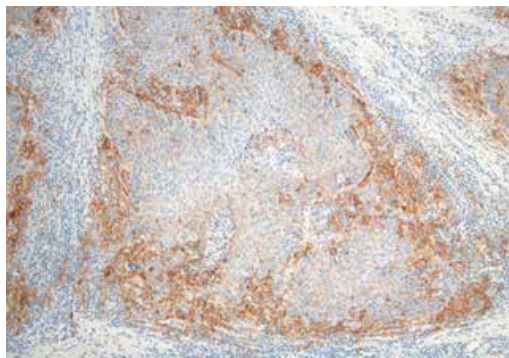
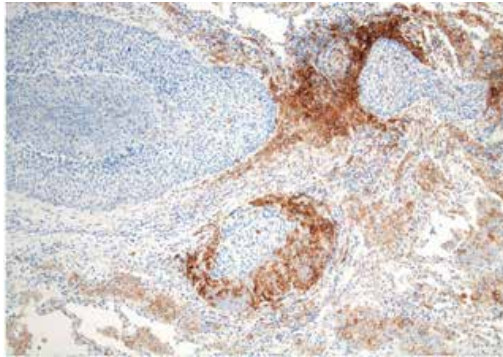


Figure 5 – PD-L1 heterogeneous expression in big surgical specimens, as seen at low magnification (4x).



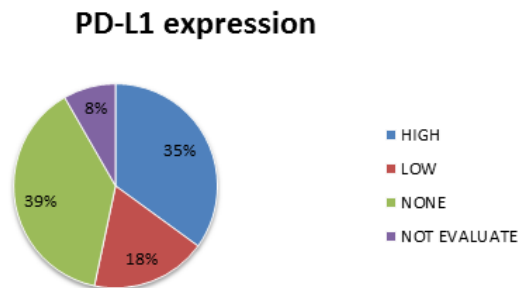
Another possible problem lies in the nature of the pathological sample, which is very often a cytological sample (Fig. 5). The reliability of the response using cytology for PD-L1 testing could be an advantage in terms of cost, timeliness, and patient satisfaction, especially as the majority of patients with advanced lung cancer are diagnosed on the basis of cytology specimens. A possible shortcut to the feasibility of PD-L1 IHC testing in cytological samples could be the production of formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) cell blocks from collected cells. The validation of a PD-L1 IHC test on cell blocks is still debated and no consensus has been reached, although recent studies obtained results comparable to those from surgical resection and small biopsy specimens.

2. Results

A number of 24 samples was examined: 7 were positive for high expression of PD-L1; 5 were positive for low expression of PD-L1, 12 were negative (Fig. 6).

23 samples belong to biopsy performed on infiltrated bronchus or lesion with central growth in the principal airway; 1 sample belongs to clot-core obtained by TBNA (Fig. 7).

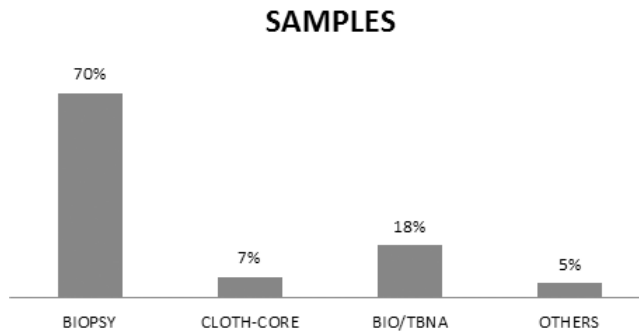
Figure 6 – Level of expression of PD-L1 in our sample.



According to literature¹⁰, half of the samples were positive for PD-L1 expression: 29% have a high expression, 21% have a low expression, 50% were negative.

The technique which gives the best results is the biopsy (96% of cases) compared with the clot-core (4% of cases).

Figure 7 – Technique for sampling.



3. Conclusion

Testing PD-L1 expressed by tumor cell shows predictive value in locally advanced or metastatic tumor NSCLC. Studies about Pembrolizumab included patients with squamous and non-squamous NSCLC. At the time of the diagnosis, defining expression levels of PD-L1 allows identifying patients who have more probability to benefit from the Pembrolizumab therapy. Assay guides immunotherapy decisions by identifying non-small cell lung cancer patients eligible for treatment with both first-line and second-line treatment with Pembrolizumab¹¹.

References

- McIntyre A., Ganti A.K. (2017) Lung cancer-A global perspective. *J Surg Oncol* CXV (5), 550-554.
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. (2016) Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* LXVI, 7-30.
- Ridge C.A., McErlean A.M., Ginsberg M.S. (2013) Epidemiology of lung cancer. *Semin Intervent Radio* XXX, 93-98.
- Vestergaard H.H., Christensen M.R., Lassen U.N. (2017) A systematic review of targeted agents for non-small cell lung cancer. *Acta Oncol* XXV, 1-11.
- Ott P.A., Elez E., Hiret S. *et al.* (2017) Pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 1 XXXV (34), 3823-3829.
- Pai-Scherf L., Blumenthal G.M., Li H. *et al.* (2017) FDA approval summary: Pembrolizumab for treatment of metastatic non small cell lung cancer: first-line therapy and beyond. *Oncologist* XXII (11), 1392-1399.
- Aggen D.H., Drake C.G. (2017) Biomarkers for immunotherapy in bladder cancer: a moving target. *J Immunother Cancer* 21 V (1), 94.
- Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. (2012) Targeting the PD-1/B7-H1 (PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* XXIV (2), 207-212.
- Jong H.C., Steffen F.S., Yoon-La C. *et al.* (2017) Programmed death ligand 1 expression in paired non small cell lung cancer tumor samples. *Cl Lung Cancer* XVIII (6), e473-e479.
- Herbs R.S., Baas P., Kim D.W. *et al.* (2016) Pembrolizumab versus Docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet* CCCLXXXVII (10027), 1540-1550.
- Reck M. (2017) Pembrolizumab as first-line therapy for metastatic non small cell lung cancer. *Immunotherapy* X (2), 93-105.

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

*Paolo Gambardella, Loris Ceron, Lucio Michieletto, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

Una stadiazione clinica accurata della neoplasia polmonare secondo il sistema TNM è essenziale per determinare l'estensione anatomica della patologia, definire la miglior strategia di trattamento e stabilire una corretta prognosi¹. In assenza di metastasi a distanza, il coinvolgimento neoplastico dei linfonodi mediastinici è il fattore prognostico più importante e determinante il trattamento^{2,3}. Questa valutazione si basa su metodiche di imaging (Tomografia computerizzata, TC torace con mezzo di contrasto e 18-fluorodesossiglucosio Tomografia ad Emissione di Positroni, 18-FDG PET-TC), metodiche biotiche endoscopiche (Transbronchial Needle Aspiration, TBNA convenzionale, Endobronchial Ultrasound-TBNA, EBUS-TBNA, Endoscopic Ultrasound-Fine-Needle Aspiration, EUS-FNA, EUS-B-FNA) e metodiche biotiche chirurgiche (mediastinoscopia, toracoscopia, mediastinotomia). Ciascuno di questi esami diagnostici presenta differenze in termini di sensibilità e specificità, nonché in termini di costi ed invasività per il paziente⁴.

La stadiazione mediastinica ha l'obiettivo di 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.

È evidente che un approccio invasivo o mini-invasivo per tutti i pazienti sarebbe associato a morbilità e costi significativi; oltretutto una negatività cito-istologica di per sé non garantisce l'esclusione della linfadenopatia metastatica.

La strategia più utilizzata nella valutazione N2/N3 inizia con lo studio per immagini del mediastino, mediante TC del torace seguita abitualmente da una scansione PET, e continua poi con procedure mini-invasive ed eventualmente invasive in caso di negatività citologica.

* Paolo Gambardella, UO di Pneumologia, Ospedale Giovanni Paolo II di Lamezia Terme. Loris Ceron e Lucio Michieletto, UO di Pneumologia, Ospedale dell'Angelo di Mestre. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

Ciò che è fondamentale ricordare nell'interpretazione di questi test diagnostici, tutti caratterizzati da un certo grado di incertezza, è che la positività biptica è l'unico risultato con significato assoluto; tutti gli altri test hanno significato relativo, ovvero bisogna sempre domandarsi quale sia la probabilità che un risultato positivo o negativo ottenuto corrisponda alla presenza o assenza di metastasi. La risposta a questa domanda implica la 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 indagati⁵.

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^{6,7}.

Le più recenti linee guida propongono strategie di staging differenziate in funzione del rischio stimato di metastasi linfonodali; le strategie raccomandate considerano la probabilità a priori di coinvolgimento linfonodale, individuando situazioni nelle quali le stesse caratteristiche, ad esempio una PET negativa, possono essere determinanti per il giudizio di operabilità, ed altre che richiedono ulteriori indagini a causa di alta probabilità di diagnosi inaspettata di metastasi linfonodali. Sono descritti tre possibili scenari di imaging TC-PET, correlate a diverse probabilità di interessamento linfonodale mediastinico^{4,8,9}:

1. tumore periferico (localizzato nel terzo esterno del polmone) di dimensioni ≤ 3 cm e senza linfadenopatie ilari (cN0) ovvero stadio Ia \rightarrow rischio basso;
2. tumore centrale (localizzato nel terzo interno del polmone) o tumore > 3 cm o con linfadenopatia ilare (cN1) \rightarrow rischio intermedio;
3. tumore con linfadenopatie mediastiniche (cN2) \rightarrow 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 biptici 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 non necessarie¹⁰ e sono più vantaggiosi rispetto alla mediastinoscopia in termini di rapporto costo-beneficio^{11,12}.

Questo approccio, seppur faccia un implicito riferimento ad un concetto di probabilità, non suggerisce alcun criterio oggettivo per valutare il grado di rischio di presenza di metastasi in caso di citologia negativa, lasciando ampio margine alla discrezionalità del clinico. Infatti in caso di citologia negativa 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 caso⁴.

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 malignità¹³.

La proposta di Ceron integra i fattori prognostici della neoplasia polmonare (fattori di rischio per N2) con la sensibilità e la specificità dei vari test 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, applicando il teorema di Bayes, è stato realizzato un software che consente di calcolare con precisione la 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^{13,14}.

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 inferiore al 10% di malattia linfonodale riscontrato all'intervento chirurgico⁸. 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 vantaggi¹⁵. 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.

Il software di calcolo dedicato denominato M.E.S.S.i.a. (Mediastinal Evaluation with Statistical Support-Instant Approach) è consultabile su un sito web dedicato <www.mesiaproject.com>, che contiene anche una descrizione dettagliata della fase di modeling e i dati bibliografici. Il calcolatore è disponibile sia per un uso pubblico libero, che per una raccolta di dati per finalità statistiche, dopo registrazione con password.

In sintesi il processo di costruzione dell'algoritmo statistico proposto da Ceron è costituito di tre 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 *endpoint* 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 test 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:

$$\text{LR+} = \text{sensibilità}/(1\text{-specificità})$$

$$\text{LR-} = (1\text{-sensibilità})/\text{specificità}$$

Il software di calcolo basato sull'algoritmo statistico è disponibile sul sito <www.mesiaproject.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 valutazioni¹⁵, 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 inferiore al 10%.

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.

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

4. Materiali e metodi

In questo studio retrospettivo sono stati inclusi 127 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 (Venezia) nel periodo 1 gennaio 2015-13 marzo 2017.

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

Di ciascun paziente si è determinato, mediante il calcolatore proposto da Ceron <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 con mezzo di contrasto e 18-FDG-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 (ADK) e carcinoma squamoso (SCC); 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 mezzo di contrasto le dimensioni dei linfonodi vengono calcolate misurando il diametro minore; un linfonodo viene considerato patologico quando il diametro minore è inferiore o uguale a 1 cm. Un linfonodo è considerato positivo alla PET quando il SUV è inferiore o uguale a 2,5 e dubbio per SUV compreso tra 1 e 2,5; per linfonodi inferiori a 8 mm un valore del SUV inferiore a 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^{16,17}. Sono stati campionati tutti i linfonodi positivi alla PET e tutti i linfonodi sospetti; per ogni linfonodo è stato eseguito un minimo di 3 prelievi per EBUS/EUS e di 5 prelievi per TBNA convenzionale se non era disponibile la ROSE (Rapid On-Site Evaluation). Nel calcolatore sono stati impostati i valori di sensibilità e specificità per ciascuna metodica, sulla base dei più recenti ed importanti 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 è 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 ≥ 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 127 pazienti (86 uomini, 41 donne; età media all'intervento 70).

La diagnosi istologica chirurgica è stata adenocarcinoma polmonare in 108 soggetti e carcinoma squamocellulare in 19. Alla stadiazione clinica pre-operatoria con TC e PET si sono riscontrati 53 pazienti in stadio Ia (41,7%), 19 in stadio Ib (15%), 19 in stadio IIa (15%), 14 in stadio II b (11%) e 22 in stadio IIIa (17,3%). L'istologia del tumore era disponibile in 41 pazienti prima dell'intervento (ADK n. 27; SCC n. 14). Il dosaggio del marker sierico CEA era disponibile in soli 20 pazienti (negativo n. 14; positivo n. 6).

Sono stati effettuati nel complesso 8 accertamenti citologici mediante TBNA convenzionale; 14 esami ecoendoscopici con EBUS; 1 mediastinoscopia cervicale. Nei 14 casi di studio con EBUS l'agoaspirazione linfonodale è stata praticata solo in 10 soggetti perchè nei restanti 4 casi i linfonodi non risultavano visibili o inferiori a 5 mm di diametro.

Gli interventi chirurgici effettuati sono stati: pneumonectomia destra (n. 1), lobectomia superiore sinistra (n. 34), lobectomia superiore destra (n. 33), lobectomia inferiore sinistra (n. 26), lobectomia inferiore destra (n. 26), resezione atipica lobo superiore sinistro e lobo inferiore sinistro (n. 1), lobectomie del medio (n. 4) resezione atipica lobo superiore destro e lobo inferiore destro (n. 1), lobo superiore destro e lobo medio (n. 1).

Alla stadiazione patologica si è riscontrato un interessamento N0 in 103 pazienti su 127 (81%), N1 in 12 pazienti (9,5%) ed N2 in 12 pazienti (9,5%). Nessun paziente con linfoa-

denopatia N3 era presente in questa casistica. I 12 pazienti con stadiazione patologica N2 erano così distribuiti: T1aN2 (n. 3); T2aN2 (n. 5); T3N2 (n. 3), T4N2 (n. 1).

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. 48 su 127 soggetti (38%) 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 69% da pazienti 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 dell'8%, in questa casistica è risultato del 100% (Veri Negativi = 48, Falsi Negativi = 0). I restanti 79 (62%) pazienti non hanno raggiunto la soglia chirurgica al calcolatore M.E.S.S.i.a. Di questi 12 hanno presentato positività N2 allo staging patologico. Il VPP complessivo del M.E.S.S.i.a. impiegando la soglia dell'8% è risultato pertanto del 15% (Veri Positivi = 12, Falsi Positivi = 67).

Se suddividiamo i 79 pazienti che non hanno raggiunto la soglia chirurgica in gruppi di probabilità post-test calcolata crescente (probabilità 8-24% n. 49; 25-50% n. 25 e > 50% n. 5) la distribuzione delle positività N2 osservate allo staging patologico è pari al 10% (5/49) nella fascia 8-24%, 20% (5/25) nella seconda e 40% (2/5) nella terza (Tab. 3).

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 a un test moderatamente accurato secondo la classificazione di Swets¹⁸. 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.

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.

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	III a	16	pT2aN2
8	I a	6	pT1bN0
9	I b	8	pT2aN2
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
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
34	II b	13	pT3N2
35	II a	26	pT3N2
36	I a	8	pT1aN2
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
45	I b	8	pT1aN2
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
61	II b	26	pT2aN2
62	I a	2	pT1aN0
63	I b	2	pT3N1
64	II a	6	pT3N0
65	I a	8	pT1aN0

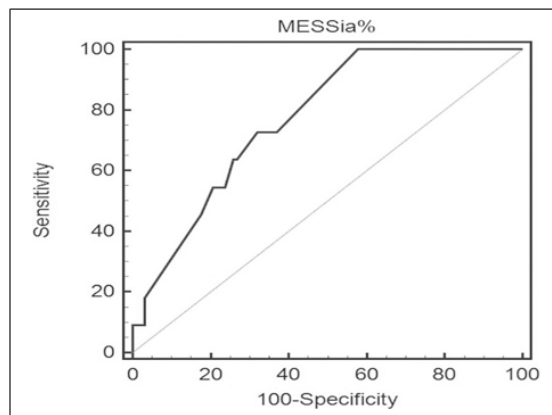
66	I a	25	pT1bN0
67	III a	21	pT1bN0
68	II a	26	pT2aN2
69	I a	2	pT1bN0
70	I a	28	pT1bN0
71	I a	11	pT1aN0
72	III a	1	pT3N0
73	II a	3	pT1aN1
74	I b	25	pT3N2
75	II a	26	pT2aN0
76	II a	26	pT2N0
77	III a	6	pT1aN0
78	II a	8	pT3N0
79	I a	1	pT1aN0
80	III a	27	pT2aN2
81	III a	6	pT2bN0
82	I a	2	pT2N0
83	I a	8	pT1bN0
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
98	III a	96	pT1aN2
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
109	II b	3	pT1bN0
110	III a	96	pT4N2

111	II b	8	pT2aN0
112	I a	1	pT1bN0
113	II b	6	pT2bN0
114	II b	19	pT1aN0
115	II b	8	pT1bN0
116	II b	11	pTisN0
117	II b	4	pT2aN0
118	III a	9	pT3N0
119	II b	26	pT1bN0
120	I a	4	pT1aN0
121	III a	14	pT2aN0
122	III a	42	pT3aN0
123	II b	16	pT2aN0
124	III a	96	pT4N1
125	II b	8	pT1bN0
126	II a	5	pT2aN0
127	I a	4	pT2aN0

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%	48	0	0%
8-24%	49	5	10%
25-50%	25	5	20%
>50%	5	2	40%

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 apparente 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 morali, 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 definirli e di 'ricalibrare' i valori predittivi dei singoli test 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, linfoadenopatia alla TC e alla PET. Inoltre tutti i pazienti dovrebbero avere una determi-

nazione del CEA sierico e dell'istotipo tumorale al momento dello staging. Un altro aspetto importante è condurre tale studio in centri ove si praticino 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 test 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 esempio 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., American College of Chest Physicians. (2007) Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* CXXXII, 131S-148S.
- 2 De Leyn P., Lardinois D., Van Schil P.E. *et al.* (2007) ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* XXXII, 1-8.
- 3 Andre F., Grunenwald D., Pignon J.P. *et al.* (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. *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 (suppl. 5), e211S-250S.
- 5 Coulthard M.G. (2007) 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* IV, 44-48.
- 8 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.
- 9 Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S. *et al.* (2015) Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Endoscopy* XLVII (6), 545-559.
- 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 Dettnerbeck 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 Non- 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.

I broncoscopi monouso in emergenza

Francesco Italia, Michela Bezzi, Lorenzo Corbetta*

1. Introduzione

L'insufficiente disponibilità dell'attrezzatura per la gestione delle vie aeree difficili in sala operatoria, pronto soccorso e terapia intensiva è considerata tra i principali fattori di scarsa cura dei pazienti.

Il broncoscopio monouso risolve definitivamente a costi contenuti il problema dell'accessibilità, semplifica le procedure di assemblaggio ed elimina la necessità di complesse procedure di pulizia (Figura 1-2).

2. Materiali e metodi

Caratteristiche principali dei broncoscopi non riutilizzabili sono l'accessibilità immediata, che permette di risparmiare tempo prezioso aumentando la sicurezza della gestione delle vie aeree dei pazienti, la massima praticità in quanto il sistema *plug-and-play* portatile è facile da trasportare e da assemblare a costi contenuti, perché non ha bisogno di riparazione ed eventuali limitazioni d'uso provocate da complessi processi di manutenzione. E infine non certo per importanza non si ha alcun rischio di contaminazione crociata essendo non riutilizzabile dopo il primo utilizzo.

3. Indicazioni

Le indicazioni all'esecuzione di esami endoscopici nei pazienti critici si suddividono in due grossi capitoli: le procedure a scopo diagnostico e quelle a scopo terapeutico.

4. Intubazione endotracheale sotto guida endoscopica

Le indicazioni all'intubazione endotracheale sotto guida endoscopica sono: le intubazioni difficili o impossibili (Figura 3), il posizionamento e il controllo di tubi a doppio

* Francesco Italia, Medicina e chirurgia di accettazione e urgenza pronto soccorso Ospedale Civile di Locri. Michela Bezzi, SOD Pneumologia Interventistica, AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

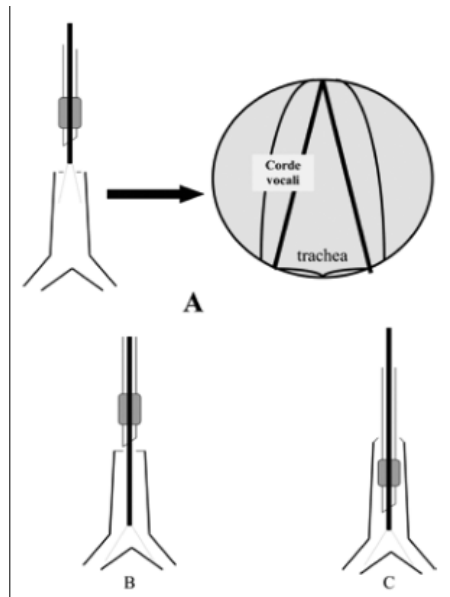
Figura 1 Broncoscopio monouso aScope 2 (AMBUR).



Figura 2 – Alcuni broncoscopi monouso della AMBU.



Figura 3 Intubazione difficile con broncoscopio



lume e la sostituzione di tubi tracheali, traumi facciali, malformazioni ecc. Tali interventi, a seconda dei casi, possono rendersi necessari in urgenza oppure possono essere programmati. Nella pratica clinica è necessario e auspicabile effettuare sempre una valutazione di difficoltà per predire le problematiche di intubazione prima della manovra e, se necessario, programmare un intervento dell'endoscopista. I test più utilizzati sono la classificazione di Cormack e Lehane, il test di Mallampati.

Esistono poi altri test meno utilizzati come la misurazione della distanza tiroide-mento (v.n. > 6,5 cm), la misurazione della distanza sterno-mento (v.n. > 12,5 cm), la valutazione della capacità di protrusione della mandibola e della capacità di aprire la bocca la valutazione dell'estensione dell'articolazione atlanto-occipitale¹⁻³.

4.1 Metodica

L'intubazione sotto guida endoscopica può essere eseguita attraverso il naso o attraverso la bocca. Quando si programma o si richiede l'intervento dell'endoscopista è preferibile utilizzare direttamente la manovra con fibrobroncoscopio senza eseguire tentativi di intubazione con laringoscopia, che potrebbero compromettere la successiva visualizzazione endoscopica. È fondamentale che tutta la manovra sia eseguita sempre con il paziente in respiro spontaneo, mai curarizzare i pazienti prima che il tubo endotracheale sia posizionato in trachea. Nella fase iniziale è preferibile che il paziente sia sveglio, poiché la sedazione profonda può comportare la caduta della lingua con perdita della visione ottimale. All'anestesia locale delle alte vie aeree è più indicato associare solo sedazione blanda con fentanyl o midazolam.

Dopo aver ben lubrificato il tubo endotracheale lo si posiziona sul broncoscopio. Una volta giunti in laringe e visualizzate le corde vocali, queste ultime vengono oltrepassate con il solo broncoscopio posizionandolo in trachea. A questo punto si addormenta il paziente con un bolo di propofol e si spinge il tubo endotracheale fino a circa 2-3 cm al di sopra della carena. Accertandosi che non ci siano dislocazioni dalla posizione desiderata si procede alla cuffiatura e fissazione del tubo.

Nel caso si debba posizionare un tubo endotracheale a doppio lume, la tecnica iniziale è la stessa ma la manovra potrà avvenire solo per via orale. Si posiziona il broncoscopio nel bronco principale da intubare e questo viene utilizzato come mandrino per il braccio lungo del tubo. Eseguita questa manovra si ritira il broncoscopio e si può fissare il tubo dopo aver controllato che il gancio di ancoraggio sulla carena sia correttamente posizionato. Poiché questi tubi presentano un lume di piccole dimensioni, si possono utilizzare solo broncoscopi di piccolo calibro che hanno un campo visivo ridotto e un canale operativo molto piccolo che non permette l'aspirazione ottimale delle secrezioni.

4.2 Intubazione difficile e linee guida NICE 2014

Un'aspettata via aerea difficile è quando si presume che un paziente venga intubato con esito positivo senza difficoltà o complicazioni e per ragioni connesse all'anatomia, alla malattia o al trauma ci si ritrova a intubare con difficoltà. Qual è l'incidenza delle vie aeree difficili? Secondo l'*audit* NAP4 nel Regno Unito ogni anno il 2% circa di tutte le intubazioni tracheali risultano difficili e in un *audit* effettuato dal National Tracheostomy Safety Project (NTSP) nel Regno Unito ci sono stati 276 casi critici negli ultimi due anni dovuti al dislocamento della cannula endotracheale. Quali sono le conseguenze di non essere in grado di gestire un'inaspettata via aerea difficile o una cannula endotracheale

dislocata? Se un paziente non può essere intubato potrebbe andare incontro a decesso, diventare ipossico o nel migliore dei casi avere un trauma alla laringe o al faringe dovuto ai diversi tentativi di intubazione. Qual è l'attuale gestione di un'aspettata via aerea difficile? Algoritmi e linee guida su come gestire questi eventi sono pubblicati dalle diverse società di anestesia. Ci sono vari dispositivi per gestire un'imprevista via aerea difficile. Il *gold standard* prevede l'uso di un fibroscopio flessibile. Comunque, a causa della spesa, della manutenzione e della costante sterilizzazione di un fibroscopio flessibile riutilizzabile, i casi problematici aumentano quando i pazienti sono messi a repentaglio dalla sua indisponibilità. Ambu aScope 2 consente ai vari reparti di avere sempre la disponibilità di un fibroscopio flessibile per la gestione di pazienti con vie aeree difficili. Cos'è l'Ambu® aScope™ 2? L'aScope 2 è monopaziente, sterile e flessibile. È connesso ai monitor riutilizzabili aScope o AmbuaView. Cos'è NICE: NICE è l'acronimo di National Institute For Health And Care Excellence. Le linee guida di NICE aiutano a definire quali sono le cure migliori in termini di dispositivi e trattamenti e indicano quali sono quelle più economiche per il Sistema Sanitario Nazionale nel Regno Unito. Quando un dispositivo o una cura vengono raccomandati, NICE promuove una linea guida che stabilisce uno 'standard di cura'. Ci si aspetta che i professionisti dell'assistenza sanitaria seguano queste linee guida durante il loro esercizio. Qual è il parere di NICE su Ambu® aScope™ 2? Nel corso del 2012 e agli inizi del 2013 NICE ha valutato l'uso di Ambu® aScope™ 2 in merito alla gestione delle vie aeree difficili e a luglio 2013 NICE ha pubblicato la guida MTG14 in cui consiglia l'uso di Ambu® aScope™ 2. Le conclusioni sono state molto semplici: l'adozione dell'Ambu® aScope™ 2 in tutti i reparti ospedalieri dove vengono gestite le vie aeree (sala operatoria, terapia intensiva, pronto soccorso, ostetricia ecc.) migliorava verosimilmente la sicurezza del paziente e allo stesso tempo faceva risparmiare al Sistema Sanitario Nazionale evitando altri danni in termini di costi ai pazienti. Quali sono i costi che comportano una cattiva gestione delle vie aeree difficili? Maggiori dettagli possono essere trovati all'interno del *Costing Statement* di NICE, Documento per AmbuaScope: i costi per un danno celebrale dovuto a ipossia in un reparto generico sono stati pari a £378,000, in ostetricia £646,000. Spese legali pari a £135,000 e prolungate terapie intensive variavano da £8,000 in caso di intubazione fallita a £20,000 per cannula endotracheale dislocata. Altri risparmi provenivano dai costi indotti dai fibroscopi riutilizzabili e altri fattori derivanti dal personale e dall'attrezzatura.

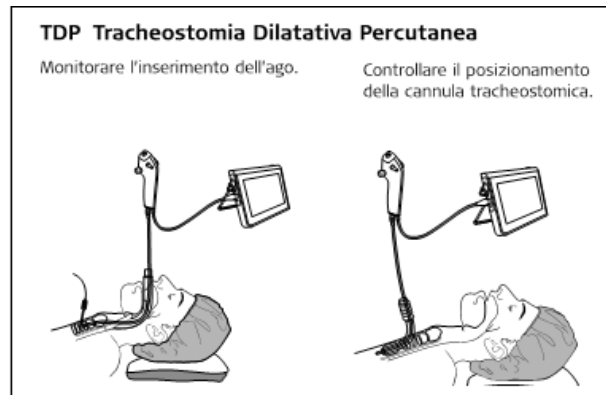
4.3 Assistenza alla tracheostomia percutanea

Negli ultimi anni si è molto diffuso nelle terapie intensive generali l'utilizzo di tecniche percutanee per confezionare tracheostomie al letto del paziente⁴ che presentano indubbiamente dei vantaggi nell'*outcome* dei pazienti critici⁵. Molte sono le tecniche a disposizione (Griggs, Ciaglia, Fantoni); poiché tutte hanno in comune il posizionamento alla cieca, sempre più spesso queste manovre vengono eseguite con ausilio di una guida o controllo broncoscopico che sembra ridurre i rischi di complicanze della manovra (fig 4).

4.4 Rimozione di cannula tracheostomica

Il problema di decannulare i pazienti tracheostomizzati, specie nelle tracheotomie temporanee, è molto diffuso; non infrequenti sono le complicanze che possono insorgere in pazienti che sono stati tracheostomizzati o intubati per tempi prolungati come la ste-

Figura 4 – Figura Assistenza broncoscopica alla TDP.



nosi tracheale, la tracheomalacia e la comparsa di fistole. I protocolli di decannulazione in letteratura sono molti e non tutti prevedono l'uso della broncoscopia nella valutazione di questi pazienti. Spesso ci si accorge della presenza di stenosi solo quando si decannula il paziente, per l'insorgenza di distress respiratorio o perché non si riesce a svezzare il paziente. Rumback ha dimostrato che in una percentuale superiore al 50% dei pazienti che presentano fallimento della decannulazione si evidenziano alterazioni della pervietà tracheale. Negli ultimi tempi si è inserito nei protocolli di decannulazione l'esame endoscopico che deve valutare la pervietà della trachea, la presenza di eventuali stenosi o granulomi e la presenza di eventuali paralisi delle corde vocali. In prima istanza si procede all'esplorazione delle trachea passando attraverso la cannula tracheale dopo averla scuffiata. Si consiglia di utilizzare cannule almeno del diametro esterno di 6 mm per permettere un adeguato passaggio del broncoscopio. Dopo aver esplorato le vie profonde si muove la cannula verso l'alto per poter visualizzare la parte di trachea al di sotto della cannula. Per ultimo si esplorano le alte vie aeree passando dal naso arrivando alla visualizzazione delle corde vocali e della parte di trachea al di sopra dello stoma non visualizzabile dal basso. Dopo aver terminato l'esplorazione è possibile decannulare il paziente. La broncoscopia flessibile, che per questa ragione deve essere sempre proposta prima della decannulazione, consente di poter diagnosticare precocemente stenosi tracheali e indirizzare il paziente a trattamenti terapeutici specifici (dilatazioni endoscopiche, laser, stent, chirurgia) spesso risolutivi.

4.5 Emottisi

L'emottisi rappresenta un'importante causa di intervento endoscopico in terapia intensiva ed in medicina d'urgenza, sia a scopo diagnostico che terapeutico. I pazienti ricoverati in terapie intensive presentano un rischio maggiore di sanguinamento, anche a causa degli anticoagulanti che si somministrano per prevenire eventi tromboembolici causati dall'immobilizzazione. L'intubazione oro-tracheale stessa può essere causa di traumi della trachea e di emorragie o lesioni importanti. La diagnosi e la localizzazione del bronco sanguinante (specialmente nei pazienti che presentano reperti radiologici negativi) è fondamentale per stabilire la terapia più appropriata.

4.6 Atelettasia

Anche il paziente con atelettasia di recente insorgenza rappresenta una delle cause più frequenti di richiesta di broncoscopia in terapia intensiva o in medicina d'urgenza. Le cause di atelettasia possono essere varie, dalla formazione di tappi di muco per secrezioni dense, al ristagno di secrezioni per scarsa *clearance* mucociliare o tosse inefficace, alla presenza di corpi estranei endobronchiali nei traumi. Se non trattate adeguatamente e tempestivamente possono provocare un'alterazione degli scambi gassosi con grave ipossiemia e aumento del lavoro respiratorio. La broncoscopia viene eseguita allo scopo di fare una diagnosi precisa e rimuovere se possibile la causa dell'atelettasia. In caso di ristagno di muco si eseguono lavaggi ripetuti con rimozione delle secrezioni dense e riventilazione del parenchima prima non areato. I lavori pubblicati in letteratura non hanno tuttavia dimostrato la superiorità della broncoscopia rispetto alle tecniche di fisioterapia aggressiva e precoce. Si può pertanto consigliare la broncoaspirazione nei casi in cui l'atelettasia sia insorta rapidamente, con alterazioni emogasanalitiche e coinvolgimento di segmenti polmonari ampi o quando si sospetta la presenza di corpi estranei. Non esistono evidenze scientifiche per altre applicazioni.

4.7 Diagnostica di patologie infettive

Le infezioni respiratorie, specie nel paziente critico e nell'ospite immunocompromesso, sono una delle condizioni in cui l'utilizzo dell'esame endoscopico assume un ruolo fondamentale e spesso irrinunciabile (Fig 5).

Figura 5 – Broncolavaggio con broncoscopio monouso.



La metodica di gran lunga più utilizzata negli ultimi per fare diagnosi è il lavaggio broncoalveolare (BAL) per diverse ragioni. Innanzitutto esso permette il campionamento di una vasta area alveolare. Inoltre ha un basso costo e una bassa morbilità. Il BAL ci fornisce anche molte informazioni di carattere citologico, che possono essere rilevanti per la diagnosi differenziale fra le polmoniti e altre patologie non infettive come ARDS, danno alveolare diffuso, emorragie alveolari, pneumopatie da farmaci, pneumopatie interstiziali ecc.

4.8 Lesioni tracheali

In caso di traumi del collo e del torace con insorgenza di pneumomediastino o enfisema del collo bisogna sempre porre il sospetto di una rottura della trachea.

L'esame endoscopico rappresenta il *gold standard* per diagnosticare tali lesioni e deve essere eseguito il più precocemente possibile. La broncoscopia ci permette di mettere in evidenza la sede e la gravità delle lesioni dando importanti informazioni ai chirurghi toracici allo scopo di poter decidere la strategia terapeutica adeguata ed eventualmente i tempi dell'intervento chirurgico. In terapia intensiva inoltre si possono verificare lesioni tracheali secondarie a incongrue manovre di intubazione che devono essere prontamente diagnosticate. È necessario nel sospetto di una lesione tracheale esplorare la trachea in maniera completa e minuziosa per evidenziare anche piccole lesioni che possono passare inosservate. A questo scopo sarà necessario esplorare anche la parte di trachea coperta dal tubo.

5. Studio del gruppo di Perbert

Perbert nel suo studio analizza i costi di monouso (Ambu® aScope™) e broncoscopi riutilizzabili in terapia intensiva⁶.

I broncoscopi ottici flessibili sono essenziali per la gestione delle vie aeree in terapia intensiva, ma i convenzionali broncoscopi flessibili riutilizzabili presentano tre principali inconvenienti: costi elevati di riparazione, necessità di decontaminazione e possibile trasmissione di agenti infettivi. L'obiettivo principale di questo studio era di misurare il costo del BAL e della tracheostomia percutanea (PT) usando broncoscopi riutilizzabili e broncoscopi monouso in una terapia intensiva di un ospedale universitario. L'obiettivo secondario era confrontare la soddisfazione degli operatori sanitari con i broncoscopi riutilizzabili e monouso. Lo studio è stato condotto tra l'agosto 2009 e il luglio 2014 in una terapia intensiva con 16 letti. Tutte le procedure di BAL e PT sono state eseguite da professionisti sanitari esperti. L'analisi dei costi è stata eseguita considerando la terapia intensiva e l'organizzazione ospedaliera. La soddisfazione professionale dell'assistenza sanitaria con broncoscopi monouso e riutilizzabili è stata determinata sulla base di otto fattori. Il costo per procedura per gli strumenti riutilizzabili dipendeva dal numero di procedure eseguite, dai costi di manutenzione e dai costi di decontaminazione. Il costo per procedura per l'ambito di utilizzo monouso non era superiore a quello per gli strumenti riutilizzabili. La scelta di broncoscopi monouso o riutilizzabili in una terapia intensiva dovrebbe considerare la frequenza delle procedure e il numero di broncoscopi necessari. Le procedure broncoscopiche sono comuni nel contesto clinico, con stime che indicano che 500000 sono effettuati ogni anno negli Stati Uniti da soli. Queste procedure sono generalmente considerate sicure. Sfortunatamente, il rischio di contaminazione crociata tra pazienti, con possibile infezione successiva, è associato alla tecnologia riutilizzabile tipicamente utilizzata in queste procedure.

5. Conclusioni

I broncoscopi monouso hanno una certa importanza in determinate realtà, vedi gli ospedali Spoke di provincia dove i mezzi sono limitati ed il numero di interventi di endoscopia polmonare sono un numero molto esiguo.

Come molti studi clinici dimostrano è ovvio che il broncoscopio monopaziente azzerà totalmente il rischio di infezione come è vero che rappresenta la massima praticità in

quanto facilmente trasportabile anche al di fuori delle sale endoscopiche, nei reparti di degenza, in pronto soccorso.

Bibliografia

- 1 Cormack R.S., Lehane J. (1984) Difficult tracheal intubation in obstetrics. *Anaesthesia* XXXIX, 1105-1111.
- 2 Ovassapian A., Randel G.I. (1995) The role of the fiberscope in the critically ill patient. *Crit Care Clin* XI, 29-51.
- 3 Samsoon G.L., Young J.R. (1987) Difficult tracheal intubation: a retrospective study. *Anaesthesia* XLII, 487-490.
- 4 Waller E.A., Aduen J.F., Kramer D.J. *et al.* (2007) Safety of percutaneous dilatational tracheostomy with direct bronchoscopic guidance for solid organ allograft recipients. *Mayo Clin Proc* LXXXII, 1502-1508.
- 5 De Leyn P., Bedert L., Delcroix M. *et al.* (2007) Tracheotomy: clinical review and guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* XXXII, 412-421.
- 6 Perbet S., Blanquet M., Mourgues C. *et al.* (2017) Cost analysis of single-use (Ambu® aScope™) and reusable bronchoscopes in the ICU. *Ann Intensive Care* VII, 3.

Training e competence nell'ecografia endobronchiale (Endobronchial Ultrasound: EBUS)

Nikolaos Loridas, Piero Candoli, Lorenzo Corbetta*

I. Introduzione

L'ecografia endobronchiale è diventata disponibile per la prima volta nel 1999. È basata sull'applicazione dell'ecografia endoscopica nell'apparato gastrointestinale che ha permesso il prelievo di materiale biotico con l'agoaspirato dal 1980¹. Si trattava di un catetere con una sonda ecografica all'estremità, di tipo radiale e un pallone gonfiabile per l'esplorazione delle vie aeree centrali con visione a 360°. Nel 2005 è stato messo in commercio l'EBUS lineare. Si trattava di un broncoscopio flessibile il quale alla sua estremità incorporava una sonda ecografica. Questo strumento permetteva il prelievo di materiale con la tecnica dell'agoaspirato transbronchiale (TBNA) a tempo reale sotto guida ecografica². Oggi esistono due modalità di ecografia endobronchiale: l'EBUS con sonda lineare che si usa nella diagnosi e la stadiazione delle neoplasie polmonari, nella diagnosi del linfoma, della sarcoidosi e della tubercolosi³. Con l'EBUS lineare si possono campionare lesioni mediastiniche e ilari (linfonodi) e in più masse polmonari paratracheali e peribronchiali. L'altro tipo di ecografia endobronchiale usa una sonda radiale e si applica quando si devono campionare lesioni polmonari periferiche. Di solito con l'acronimo EBUS o EBUS-TBNA si riferisce all'uso della sonda lineare¹. Secondo alcuni studi l'EBUS-TBNA ha una resa diagnostica superiore rispetto alla TBNA convenzionale. Il rendimento diagnostico dell'EBUS è superiore anche dalla tomografia computerizzata (TAC) del mediastino e dalla PET scan (Positron Emission Tomography)⁴. Per tutte queste caratteristiche l'ecografia endobronchiale è considerata l'esame di scelta per la stadiazione dei casi con coinvolgimento di linfonodi di stadio N2 o N3. Le linee guida della *ACCP 3ª edizione del 2013 of Diagnosis and Management of Lung Cancer* raccomandano che nei pazienti con moderato o alto sospetto di coinvolgimento di linfonodi di stadio N2 o N3 l'esame di stadiazione di scelta sia l'EBUS-TBNA⁵. Da un grosso numero di studi si è rilevata una sensibilità del-

* Nikolaos Loridas, Unità di Terapia Intensiva (Biokliniki, parte del gruppo di Bioiatriki) di Salonicco (Grecia). Piero Candoli, direttore UOC Pneumologia Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord di Fano-Pesaro. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi di Firenze.

la TBNA EBUS-guidata di 90-95% nei casi di malignità, cioè in mani esperte è un esame diagnostico estremamente utile⁶. L'esame ecografico endobronchiale è molto complesso perché il medico deve essere famigliarizzato con l'immagine ecografica e sapere riconoscere le strutture vascolari, linfonodali e di altro tipo del mediastino. L'American College of Chest Physicians tramite le sue linee guida per la pneumologia interventistica afferma sulla complessità dell'EBUS:

L'EBUS necessita training intensivo ed esperienza pratica sulla interpretazione delle immagini ecografiche, perché le strutture anatomiche del mediastino sono molto complesse⁷. Inoltre, molte volte l'immagine non è ottimale. Si vedono contemporaneamente due tipi di immagine. Quella video-broncoscopica endotracheale-endobronchiale e quella ecografica molte volte di difficile interpretazione. In più se deve essere prelevato del materiale con l'ago aspirato la procedura si complica ancora di più perché si deve usare un apposito sistema di ago per la TBNA. Nell'ultimo decennio si è espanso l'uso dell'EBUS e molti corsi sono organizzati nell'Europa e nel Mondo per la formazione dei medici sulla tecnica dell'EBUS. L'insegnamento dell'ecografia endobronchiale fa parte dei master di pneumologia interventistica sia negli Stati Uniti che in Europa⁸.

In un articolo, in una *expert opinion* pubblicato alla rivista *Chest physician* viene commentato il fatto di assicurare un alto livello di qualità durante l'esecuzione dell'EBUS e che questo dipende anche dall'esperienza dell'esaminatore⁹. Quando si usano delle procedure diagnostiche invasive come è l'EBUS-TBNA è di primaria importanza la sicurezza del paziente. È compito anche della comunità medica e universitaria assicurare la qualità dei servizi offerti ai pazienti ma anche di imporre le regole di come si diventa competente a eseguire degli esami specialistici. Negli Stati Uniti esistono due meccanismi usati per assicurare la qualità e l'uniformità dei servizi sanitari e l'indennità dei pazienti. Gli standard che definiscono il *training*, le destrezze, le conoscenze e le competenze specifiche di una specializzazione medica sono il primo meccanismo. Il secondo meccanismo è la valutazione indipendente delle capacità del singolo esercitante una specializzazione⁸. In base a queste considerazioni è importante valutare e confrontare le raccomandazioni sulla formazione e le competenze necessarie proposte dalle società scientifiche per l'EBUS. Le linee guida dell'ERS/ATS e dell'ACCP raccomandano un minimo numero di esami EBUS eseguiti da un medico per ottenere l'abilità sull'EBUS-TBNA e un minimo numero di procedure all'anno eseguite per mantenere la *competence*. Altre società scientifiche propongono determinati prerequisiti di formazione e di valutazione e mantenimento della *competence* per i medici che eseguono l'EBUS. Il *training* di un medico per l'EBUS deve essere organizzato in modo da offrire tutta la conoscenza, l'esperienza e le capacità per eseguire l'esame con un ottimo risultato diagnostico e in seguito deve riuscire a mantenere la sua *competence* nel tempo.

2. Materiali e metodi

In questo studio abbiamo messo a confronto le linee guida dell'EBUS o della pneumologia interventistica delle seguenti società scientifiche:

- European Respiratory Society;
- American Thoracic Society;
- American College of Chest Physicians;
- British Thoracic Society;
- Thoracic Society of Australia e New Zealand.

La ricerca in Internet usando i termini Endobronchial Ultrasound (EBUS), *training*, *competence*, *interventional pulmonology* e la piattaforma di *medline* di *Pubmed* ha evidenziato articoli scientifici relativi al *training* e alla *competence* nell'EBUS. La scelta degli articoli è stata fatta in base all'importanza della rivista di pubblicazione (alto *impact factor*) e sull'esperienza degli autori. Il periodo cronologico va dall'anno 2010 fino ad ottobre 2017, ad eccezione delle linee guida della ERS/ATS e dell'ACCP che sono state pubblicate rispettivamente nel 2002 e nel 2003.

3. Risultati

3.1 Linee guida sull'EBUS e sulla pneumologia interventistica

Sono sette le linee guida relative all'EBUS o alla Pneumologia Interventistica. Nel 2002 ERS e ATS hanno pubblicato le linee guida relative alla pneumologia interventistica di un gruppo di esperti europei e nord americani e si descrive tra i vari argomenti il minimo di requisiti necessari per il *training* e la *competence* nell'EBUS. Secondo la dichiarazione del gruppo di esperti dell'ERS e dell'ATS l'ecografia endobronchiale deve essere eseguita da broncoscopisti esperti e ha una lunga curva di apprendimento. Il medico in formazione deve acquisire dimestichezza con le immagini ecografiche e deve effettuare minimo 40 procedure EBUS con supervisione prima di diventare abile. Un broncoscopista che usa l'EBUS deve eseguire minimo 25 processi all'anno per mantenere la *competence*¹⁰. Nel 2015 la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) in collaborazione con la European Respiratory Society e la European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) hanno pubblicato le linee guida per la diagnosi e la stadiazione del cancro polmonare con la combinazione dell'EBUS con l'EUS (Endoscopic Ultrasound). In queste nuove linee guida viene suggerito che i medici in formazione debbano seguire un programma di *training* basato sull'esercitazione in simulazione prima di passare alla pratica sui pazienti sotto supervisione. La *competence* nell'EBUS deve essere valutata usando strumenti qualificati di valutazione¹¹.

Nel 2003 l'American College of Chest Physicians (ACCP) ha pubblicato le linee guida sulla Pneumologia Interventistica delle quali fa parte il capitolo sull'EBUS. L'ACCP propone che per la complessità dell'esame è richiesto un *training* intensificato e l'acquisizione di esperienza nell'interpretazione delle immagini ecografiche. Questo si traduce in almeno 50 procedure sotto supervisione per ottenere la competenza di base sull'analisi delle strutture anatomiche e nella manovrabilità dello strumento. Per mantenere la competenza il broncoscopista deve eseguire almeno 20 esami all'anno⁷.

Un gruppo di esperti della Pneumologia Interventistica nel 2015 ha creato una relazione sul *training* in broncoscopia. Una serie di proposte per la migliore organizzazione e qualità del *training* in broncoscopia sono contenute in queste linee guida. Il primo suggerimento si riferisce al passaggio da un sistema di formazione basato sul numero di procedure eseguite a un sistema che valuta e certifica le abilità e la conoscenza acquisite e la *competence* di base del discente. Deve essere periodicamente valutato il mantenimento delle abilità e il miglioramento nell'esecuzione di un esame durante la vita professionale di un broncoscopista-pneumologo interventista. I programmi di preparazione in broncoscopia dovrebbero comprendere multipli strumenti di addestramento come l'*e-learning*, le lezioni teoriche, i libri, la revisione di *case reports* e l'esercitazione. La simulazione deve essere usata come mezzo di addestramento ma anche per valutare se il discente ha acquisito il minimo di conoscenza e di abilità necessarie per eseguire le procedure broncoscopiche come l'EBUS. La

commissione suggerisce che *training* e *learning* sono processi continui e aiutano migliorarsi. Una periodica rivalutazione del livello delle abilità aiuta stare sempre in avanguardia¹².

Nel CHEST, rivista ufficiale dell'American College of Chest Physicians, nel 2016 una commissione di esperti ha pubblicato delle linee guida sugli aspetti tecnici della ecografia endobronchiale e la EBUS-TBNA guidata. Il gruppo, dopo aver analizzato gli studi più recenti sul *training* nell'EBUS, conclude che la simulazione di bassa (manichini e modelli plastici) o di alta fedeltà (simulatori digitali) deve essere incorporata nei corsi di *training* o nei Master per imparare l'EBUS. Secondo le nuove tendenze per la *competence*, sembra che non sia sufficiente una valutazione quantitativa correlata ad un minimo numero di procedure ma si debba usare una valutazione qualitativa con test che stimano oggettivamente le abilità dell'operatore, come ad esempio l'Endobronchial Ultrasound Skills and Tasks Assessment Tool (EBUS-STAT). In più si può usare la simulazione per valutare la competenza dell'operatore di EBUS. Parametri di performance e di rendimento basati sugli *outcome* sono comunque strumenti più utili per stimare la *competence* di un broncoscopista¹³.

Le linee guida della British Thoracic Society (BTS) per la broncoscopia flessibile avanzata diagnostica e terapeutica negli adulti offrono dei suggerimenti sul *training* dell'EBUS. Da un sondaggio di autovalutazione tra specializzandi di Pneumologia nel Regno Unito, solo il 2,8% si sentiva competente da eseguire EBUS-TBNA. Il gruppo responsabile dello sviluppo delle linee guida britanniche ha concordato di abbandonare la valutazione di competenza basata sul numero minimo di procedure eseguite, in quanto questi numeri di solito sono arbitrari e ogni discente ha una diversa curva di apprendimento. Perciò la valutazione degli aspiranti operatori di EBUS deve prendere in considerazione la performance e i risultati ottenuti¹⁴.

Un anno dopo l'edizione delle linee guida britanniche sono state pubblicate le linee guida della Thoracic Society of Australia and New Zealand (TSANZ) sulla Pneumologia Interventistica e in particolare sull'EBUS. Come nelle linee guida britanniche sia per il *training* che per la *competence* non è sufficiente solo un certo numero di procedure eseguite ma bisogna acquisire e mantenere un alto livello di capacità tecniche, di conoscenze teoriche e di risultati. È fondamentale essere già competente in procedure di base, come ad esempio la broncoscopia con il flessibile e la TBNA (almeno 100 procedure di broncoscopia di base e 5 TBNA e 20 casi clinici). Le conoscenze indispensabili si riferiscono alla posizione anatomica e le relazioni anatomiche delle stazioni linfonodali mediastiniche. La valutazione oggettiva si basa sull'abilità di manovrare lo strumento, di superare le corde vocali in più del 90% dei casi e identificare il linfonodo da biopsiare in più del 90% dei casi, essere in grado di superare la parete tracheale o bronchiale in più dell'80% dei casi, ottenere una sensibilità dell'esame superiore al 75% per il carcinoma polmonare. L'obiettivo di sicurezza è una percentuale inferiore all'1% di complicanze come l'emorragia maggiore, lo pneumotorace o l'infezione. Un minimo di 20 esami all'anno è necessario per mantenere l'abilità⁶.

3.2 Training nell'EBUS

Oltre le informazioni sul *training* nell'EBUS dalle linee guida, altri 8 articoli erano relativi al *training* e alla *competence* nell'EBUS. In due recenti *review*, una da un gruppo di esperti sull'EBUS dalla Danimarca e l'altra dall'India, si mette in evidenza l'utilità della simulazione che sembra offrire risultati comparabili a quelli del *training* sul paziente. Lo stesso vale anche per la *competence*¹⁵. Da tutti i lavori, *reviews* e studi, si deduce che la tendenza sul *training* nell'EBUS è quella di usare la simulazione nelle prime fasi di apprendimento per poi passare alla pratica sul paziente sotto osservazione. Tre studi hanno

analizzato la curva di apprendimento dei medici in formazione nell'EBUS. Il primo è uno studio retrospettivo di 231 pazienti che sono stati sottoposti a EBUS-TBNA per la diagnosi o la stadiazione di cancro polmonare. Tra i parametri che influenzano il risultato di una EBUS-TBNA il più importante sembra essere le dimensioni del linfonodo. Le curve di apprendimento degli operatori erano variabili e la professionalità della struttura è avvenuta dopo 22 procedure¹⁶. In un altro studio si è studiato la *performance* e l'evoluzione dei novizi dell'EBUS. Era uno studio multicentrico prospettico con simulatore. I discenti hanno frequentato una sessione teorica introduttiva sul simulatore seguita da valutazione della loro capacità di base. Poi sono state testate di nuovo le loro capacità ogni 25 casi eseguiti. In totale 30 medici senza precedente esperienza sull'EBUS da tre istituti accademici hanno partecipato allo studio. È risultata una significativa variabilità della curva di apprendimento; inoltre grande variabilità è stata evidenziata anche sul numero necessario di casi per acquisire una esperienza intermedia o per diventare esperti. Più di cento esami EBUS eseguiti sono stati necessari perché i discenti diventassero esperti¹⁷.

3.3 Simulazione nell'EBUS

Uno studio randomizzato di controllo ha messo in evidenza l'utilità della simulazione al *training* sulla ecografia endobronchiale. Sedici medici senza precedente esperienza sull'EBUS hanno partecipato allo studio di confronto tra la formazione con un simulatore e la formazione direttamente sul paziente. È risultato che i medici preparati sul simulatore hanno ottenuto migliori risultati sull'orientamento anatomico con lo strumento EBUS e migliore *performance* sull'esame e hanno dimostrato migliori capacità tecniche¹⁸.

In uno studio dal Canada si è cercato di valutare se un simulatore può identificare i diversi livelli di esperienza sull'EBUS degli operatori. I parametri valutati erano il tempo totale impiegato per l'esame, il numero di linfonodi identificati e le biopsie efficaci. Per tutti e tre di questi parametri c'era una differenza statisticamente significativa tra operatori esperti, quelli con esperienza intermedia e i principianti¹⁹. Lo stesso gruppo di ricercatori ha messo a confronto due dei modi di simulazione, quello che usa animali da laboratorio per il *training* e quello che usa un simulatore. Era uno studio randomizzato dove i partecipanti, dopo un corso teorico e pratico di due giorni, sono suddivisi in due gruppi sottoposti a formazione sul simulatore o su animali per imparare l'EBUS. Alla fine, non sono stati identificati significative differenze tra i due gruppi sull'acquisizione nelle competenze per l'EBUS. Il gruppo del simulatore è stato migliore nell'identificare correttamente i linfonodi, mentre il gruppo dei modelli animali ha dimostrato una migliore manovrabilità nell'usare lo strumento dell'EBUS²⁰. Un gruppo di ricerca dal Giappone ha provato l'utilità di un simulatore costituito da un polmone di maiale con linfonodi integri inserito in un contenitore sottoposto a pressione negativa per mantenere il polmone insufflato (ArtiCHEST; HARADA Corporation, Tokyo, Japan). Tutti i partecipanti hanno ottenuto un prelievo qualitativamente e quantitativamente adeguato dopo due prelievi²¹.

3.4 EBUS-STAT e altri mezzi di valutazione

L'EBUS-STAT è uno strumento di valutazione della *competence* dell'EBUS valutando sia le capacità che le conoscenze. Serve per classificare i medici che partecipano a un corso di addestramento sull'EBUS da principianti ad esperti. Inoltre, serve per assicurare che tutti gli allievi raggiungano un livello di capacità tecniche e di educazione quasi ottimale.

Davoudi *et al.* hanno studiato la validità di questo strumento su tre gruppi di operatori di EBUS (principianti, intermedi ed esperti). È risultato che è uno strumento valido sia per la classificazione dei medici in base alle loro capacità e le loro conoscenze, sia per valutare la loro progressione²². Scarlata *et al.* hanno studiato l'EBUS-STAT come strumento per misurare la *competence* di broncoscopisti esperti (senza o con poca esperienza con l'EBUS) nell'eseguire EBUS-TBNA solo sul simulatore. È risultato che l'EBUS-STAT è un valido strumento nel valutare il progresso di operatori di EBUS dopo un corso di addestramento con un simulatore²³ e che uno *score* sopra l'80% individua gli operatori che non traggono più beneficio dal simulatore e necessitano di *training* sul paziente con supervisione.

4. Discussione

Le linee guida sulla Pneumologia Interventistica (che trattano anche l'argomento dell'EBUS) della ERS/ATS e della ACCP sono state pubblicate nel 2002 e nel 2003 rispettivamente. Per quanto riguarda il *training* degli operatori dell'EBUS raccomandano un numero minimo di procedure necessarie per raggiungere la *competence*. Queste linee guida erano basate sull'opinione di esperti e sui pochissimi studi disponibili all'epoca sull'EBUS. Quelli dell'ERS/ATS fanno riferimento ai primi tipi di EBUS disponibili con una sonda radiale. Con la diffusione della tecnica dell'EBUS è aumentato il volume di studi su questa tecnica e le informazioni sul *training* e la *competence* necessaria per diventare abili nell'eseguire questo esame e per mantenere questa abilità. L'EBUS è diventato l'esame standard per la stadiazione dei tumori polmonari e molto utile per la diagnosi. Le linee guida della BTS e della TSANZ, riassumendo i dati più recenti disponibili, hanno cambiato le raccomandazioni. Non consigliano più solo un numero minimo di esami EBUS necessario per ottenere l'abilità, ma un approccio più complesso che valuta le capacità pratiche e le conoscenze teoriche dell'operatore. Per mantenere la competenza l'operatore deve essere rivalutato periodicamente oltre ad eseguire l'EBUS frequentemente e con efficienza elevata. Strumenti utili in questa nuova era del *training* e della *competence* sono l'uso della simulazione e la valutazione con l'EBUS-STAT e l'EBUS-SAT (EBUS-Self Assessment Tool) o altro sistema di valutazione. Si sta spostando dal tipo di insegnamento standard che comprende una sezione teorica e *training* sul paziente su un modello di *training* più sofisticato, interattivo e sicuro che offre gli stessi risultati. Un riassunto delle raccomandazioni delle società scientifiche per il *training* nell'EBUS è descritto nella tabella 1. Le raccomandazioni per la *competence* si descrivono nella tabella 2.

Tabella 1 – Raccomandazioni delle società scientifiche internazionali sul *training* nell'EBUS.

	Prerequisiti	N. processi	Simulatore	Valutazione
ERS/ATS	Broncoscopisti esperti	40	NO	NO
ACCP	Esperienza interpretazione di immagini ecografiche	50	NO	NO
BTS		–	–	–
TSANZ	100 broncoscopie con flessibile, 5 TBNA	20	SI	SI

Tabella 2 – Raccomandazioni delle società internazionali per la competence nell'EBUS.

	N. processi	Simulazione	Valutazione
ERS/ATS	25	NO	NO
ACCP	20	NO	NO
BTS	–	–	–
TSANZ	20	–	–

I gruppi di esperti che hanno pubblicato le linee guida britanniche e australiane considerano non sufficiente per la formazione e il mantenimento della *competence* dei medici sull'EBUS un numero minimo di procedure. Nelle linee guida britanniche non si danno suggerimenti sul numero di esami eseguiti per diventare o rimanere competenti. Le linee guida australiane propongono che un numero minimo di esami EBUS sui pazienti per il *training* deve essere preceduto da un periodo di esercitazione sul simulatore.

Il gruppo di esperti dell'ERS ha partecipato, in collaborazione con gruppi di esperti di altre società, alla creazione di linee guida per la ecografia endoscopica ed endobronchiale. In queste si consiglia che i medici in formazione devono fare prima esercitazione sul simulatore e dopo eseguire degli esami sul paziente sotto osservazione. Per la competenza, le capacità del medico devono essere periodicamente valutate con degli appositi strumenti¹¹. L'ERS per il 2017 propone un programma di *training* nell'EBUS. È organizzato secondo le attuali tendenze dell'insegnamento e di formazione. È orientato per medici con esperienza in:

- broncoscopia;
- classificazione dei tumori maligni secondo il sistema TNM;
- stadiazione dei pazienti oncologici.

È articolato nelle seguenti 3 parti.

1. *Parte teorica.* Il candidato deve avere esperienza sulle broncoscopie, sulla classificazione dei tumori secondo il sistema TNM e sulla stadiazione dei pazienti. La parte teorica si basa su lezioni online e in sede del corso. Alla fine della prima parte si fa una valutazione del discente con delle domande a risposta multipla. La percentuale di risposte corrette per superare la prova è del 70%. Se il candidato conclude con successo la prima parte ottiene la certificazione per questa.
2. *Parte di training in simulazione e in clinica.* Durata di 2 giorni. Osservazione clinica e *training* con simulazione. Per la seconda parte il discente può frequentare uno dei tre centri europei disponibili. Durante il *training* i partecipanti osservano un certo numero di procedure eseguito da esperti sull'EBUS. Durante il *training* sul simulatore i partecipanti eseguono degli esami di EBUS seguendo tutta la procedura dall'introduzione del broncoscopio, la identificazione dei punti di repere anatomici, fino all'eseguire due prelievi da una stazione linfonodale.
3. *Parte di training alla propria sede del partecipante sotto osservazione del suo esperto tutore.* È richiesto di eseguire 20 esami e di registrare tre procedure in video. Tutto il materiale della terza parte (casi clinici e i tre video registrati vengono valutati per determinare se il candidato è qualificato e capace di eseguire l'esame dell'EBUS). Se il programma si conclude con successo il medico riceve la certificazione sull'EBUS²⁴. Nella tabella 3 si descrive il contenuto del corso sull'EBUS dell'ERS.

Tabella 3 – Programma di training sull'EBUS dell'ERS.

Parte 1° Teorica	Parte 2° Training clinico e con simulazione	Parte 3° Training in osservazione
Verifica prerequisiti	Verifica prerequisiti	Verifica prerequisiti
Corso teorico online e in sede	Training su casi clinici e simulazione di due giorni	Training sotto osservazione alla struttura di provenienza
Valutazione con domande a risposta multipla	Valutazione sul simulatore e questionario di autovalutazione	Valutazione di 20 casi eseguiti di EBUS e di tre video registrati
Certificazione della prima parte	Certificazione della seconda parte	Feedback dagli organizzatori del corso
		Certificazione della terza parte

Riassumendo, secondo la *Consensus Conference sul Training and Competence Standards for the Interventional Pulmonology Master Program in Italy* pubblicata nel gennaio 2018 sul *Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology*, un corso di *training* sull'EBUS presuppone che il candidato debba avere esperienza sul cancro polmonare e la broncoscopia con il broncoscopio flessibile, conoscere la tecnica di base per le diverse tecniche di prelievo con il broncoscopio (biopsia endobronchiale, biopsia transbronchiale, TBNA, BAL, *brushing*, Rapid On Site Evaluation – ROSE). Bisogna aver eseguito almeno 100 esami broncoscopici con il broncoscopio flessibile e almeno 5 prelievi TBNA.

È necessario che il discente acquisisca le conoscenze necessarie di base sull'anatomia e sull'*imaging* (TAC e PET) particolarmente dei linfonodi mediastinici, capire i punti reperi della TBNA, conoscere le relazioni anatomiche delle sedi di prelievo linfonodale più comuni, avere esperienza sulla diagnosi e stadiazione del NSCLC (Non Small Cell Lung Cancer) e conoscere il ruolo dell'EBUS in questo ambito, avere conoscenze sulla sedazione, conoscere l'equipaggiamento necessario per effettuare gli esami EBUS. Il medico deve conoscere la fisica degli ultrasuoni, imparare le tecniche di prelievo di campioni citologici e istologici, le tecniche di colorazione citologica rapida e imparare a vedere i vetrini per la ROSE, conoscere le dimensioni degli aghi disponibili per l'EBUS TBNA.

Alla fine, si passa alla parte pratica del *training* che comprende:

- passaggio corretto del broncoscopio dalla bocca e dalle corde vocali tenendo presente l'angolo di visione diverso dell'EBUS rispetto al flessibile;
- riconoscere le principali stazioni linfonodali reperibili con l'EBUS e i vasi adiacenti a queste;
- posizionare il broncoscopio con la sonda EBUS in posizione ed effettuare il prelievo di materiale secondo i passaggi necessari descritti nella tabella 425;
- applicare correttamente il materiale su un vetrino;
- preparare con la tecnica della ROSE e controllare il vetrino al microscopio.

Tabella 4 – I 18 passaggi dell'esame ecografico transbronchiale.

1. Far avanzare l'ago di aspirazione dell'EBUS nel canale di lavoro in posizione neutra del broncoscopio.
2. Bloccare il sistema dell'ago nella posizione corretta sul broncoscopio EBUS e fissarlo con la sicura.
3. Rilasciare la sicura della guaina.
4. Far avanzare la guaina finché si vede una piccola parte, bloccare la sicura.
5. Individuare il linfonodo da biopsiare sotto visione ecografica.

-
6. Rilasciare la sicura dell'ago.
 7. Avanzare l'ago nel linfonodo.
 8. Visualizzare l'entrata dell'ago nel linfonodo bersaglio con l'immagine ecografica.
 9. Leggeri movimenti del mandrino su e giù per eliminare i detriti dall'ago.
 10. Ritirare il mandrino.
 11. Attaccare la siringa di aspirazione sull'ago.
 12. Attivare l'aspirazione.
 13. Muovere avanti e indietro l'ago dentro il linfonodo per circa 10 volte.
 14. Bloccare l'aspirazione.
 15. Ritirare l'ago dentro la guaina.
 16. Bloccare l'ago.
 17. Sbloccare il sistema dell'ago.
 18. Ritirare l'ago e la guaina, raccogliere il materiale prelevato.
-

Per la parte pratica si possono usare i manichini, gli animali di laboratorio o i loro organi, e cadaveri (si tratta di simulazione di bassa fedeltà). Si possono usare simulatori di ultima tecnologia, di alta fedeltà che raggiungono alti livelli di simulazione.

Videoconferenze dalla sala operatoria permettono di osservare direttamente le procedure applicate dagli esperti.

Alla fine, si arriva alla fase di riconoscimento dei punti anatomici di repere per l'EBUS, osservando un collega esperto oppure con pratica sul simulatore. Diventare capaci di manovrare il broncoscopio dell'EBUS e di manovrare bene l'ago durante le procedure del prelievo citologico.

Un corso completo di *training* sull'EBUS può richiedere da parte del discente di effettuare almeno 50 procedure di ecografia endobronchiale durante il corso. Alla fine del corso il medico deve essere valutato per le proprie conoscenze e le capacità sull'EBUS. Domande a risposta multipla, domande su casi clinici e gli strumenti di valutazione come l'EBUS-STAT e l'EBUS-SAT sono utili per avere una completa immagine delle capacità e conoscenze del candidato. Infine si fa la pratica sul paziente.

Dai lavori che hanno studiato la curva di apprendimento durante il *training* nell'EBUS si conclude che un numero minimo di procedure non basta per assicurare che il medico in addestramento diventerà capace di eseguire da solo l'esame. Per la valutazione finale oltre al numero di esami necessari effettuati, si propone di usare dei test di valutazione delle conoscenze e delle abilità.

Lo stesso discorso vale anche per il mantenimento della *competence*. Non basta solo fare un certo numero di esami EBUS all'anno ma bisogna avere anche alti livelli di resa diagnostica. Perciò periodicamente gli operatori di EBUS devono valutare la loro *competence* con gli strumenti di valutazione come l'EBUS-STAT (tabella 5).

Tabella 5 – Le 10 sezioni dell'EBUS-STAT26.

Sezioni 1e 2	Abilità di manovrare il broncoscopio EBUS.
Sezioni 3 e 6	Abilità di ottenere immagini soddisfacenti.
Sezioni 4, 5 e 7	Abilità di identificare i linfonodi bersaglio, conoscere l'anatomia del mediastino e eseguire una EBUS-TBNA.
Sezioni 8-10	Abilità di interpretare immagini ecografiche, di TAC e di PET.

Mentre l'EBUS SAT è un questionario di autovalutazione che serve sia per valutare le proprie capacità e necessità del discente sia uno strumento di valutazione ma anche di interazione con il proprio istruttore²⁶.

Bibliografia

- 1 Hadda V., Kumar R. (2016) Endobronchial ultrasound: a new tool for pulmonologists. *Insights in chest Diseases I* (1), 4.
- 2 Tanner N., Pastis N., Silvestri G. (2013) Training for linear endobronchial ultrasound among us pulmonary/critical care fellowship. *Chest*, CXLIII (2), 423-428.
- 3 Sehgal I., Dhooria S., Aggarwal A., Agarwal R. (2017) Training and proficiency in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: A systematic review. *Respirology XXII* (8), 1547-1557.
- 4 Medford A. (2012) An interventional pulmonologist's tool: endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in thoracic disease-an update. *Current Respiratory Medicine Reviews VIII* (5), 396-408.
- 5 Silvestri G., Gonzalez A.V., Jantz M.A. *et al.* (2013) Methods for staging non-small lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest CXLIII* (5), 211s-250s.
- 6 Fielding D., Phillips M., Robinson P *et al.* (2012) Advanced interventional pulmonology procedures: Training guidelines from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Respirology XVII* (8), 1176-1189.
- 7 Ernst A., Silvestri G., Johnstone D. (2003) Interventional pulmonary procedures: guidelines from the american chest physicians college. *Chest CXXIII* (5), 1693-1717.
- 8 Mullon J.J., Burkart K.M., Silvestri G. *et al.* (2017) Interventional pulmonology fellowship accreditation standards. *Chest CXV* (5), 1114-1121.
- 9 Mahajan A., Khandhar S., Folch E. (2017) Pulmonary perspective: ensuring quality for EBUS bronchoscopy with varying levels of practitioner experience. *Chest physician XII* (4), 42-46.
- 10 Bolliger C.T., Mathur P.N., Beamis J.F. *et al.* (2002) ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Journal XIX*, 356-373.
- 11 Vilmann P., Clementsen P.F., Colella S. *et al.* (2015) Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery XLVIII*, 1-15.
- 12 Ernst A., Wahidi M.M., Read C.A. *et al.* (2015) Adult bronchoscopy training-current state and suggestions for the future: Chest expert panel report. *Chest CXLVIII* (2), 321-332.
- 13 Wahidi ., Herth F., Yasufuku K. *et al.* (2016) *Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration CXLIX*, 816-835.
- 14 Du Rand I.A., Barber P.V., Goldring J. *et al.* on behalf of the British Thoracic Society Interventional Pneumology Guideline Group (2011) British Thoracic Society guideline for advanced diagnostic and therapeutic flexible bronchoscopy in adults. *Thorax LXVI* (suppl. 3), III1-III21.
- 15 Naur T.M.H., Konge L., Nayahangan L.J. *et al.* (2017) Training and certification in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Journal of Thoracic Disease IX* (7), 2118-2123.
- 16 Hu Y., Meyers F., Crabtree T.D. *et al.* (2013) Attaining proficiency with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery CXLVI* (6), 1387-1392.

- 17 Stather D.R., Chee A., MacEachern P. *et al.* (2015) Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology* XX, 333-339.
- 18 Konge L., Clemntsen P.F., Ringsted C. *et al.* (2015) Simulator training for endobronchial ultrasound: a randomised controlled trial. *European Respiratory Journal* XLVI, 1140-1149.
- 19 Stather D. *et al.* (2011) Validation of an endobronchial ultrasound simulator: differentiating operator skill level. *Respiration* LXXXI, 325-332.
- 20 Stather D.R., MacEachern P., Chee A. *et al.* (2012) Wet laboratory versus computer simulation for learning endobronchial ultrasound: a randomized trial. *Canadian Respiratory Journal* XIX (5), 325-330.
- 21 Nakajima T., Fujiwara T., Saegusa F. *et al.* (2017) Specimen acquisition training with a new biosimulator in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Medicine* XCVI (13), 1-5.
- 22 Davoudi M., Colt H.G., Osann K.E., Lamb C.R., Mullon J.J. (2012) Endobronchial ultrasound skills and tasks assessment tool. *American Journal of Respiratory and Critical care Medicine* CLXXXVI (8), 773-779.
- 23 Scarlata S., Petitti T., Candoli P. *et al.* (2017) EBUS-STAT subscore analysis to predict the efficacy and assess the validity of virtual reality simulation for EBUS-TBNA training among experienced bronchoscopist. *Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology* XXIV (2), 110-116.
- 24 <www.ersnet.org>
- 25 Mehta A., Wang K.P. (2013) Teaching conventional transbronchial needle aspiration. *Annals of American Thoracic Society* X (6), 685-689.
- 26 *International, Bronchoscopy. Endobronchial Ultrasound and EBUS-Guided Needle Aspiration* (2011).

La nostra esperienza sullo stent siliconico nella tracheobroncomalacia dell'adulto

*Filippo Di Ruzza, Maurizio Marcelli, Lorenzo Corbetta**

1. Background

La tracheobroncomalacia (TBM) è data da un collasso espiratorio delle vie aeree centrali. Sebbene ci siano varie pubblicazioni sulla TBM ci sono pochissimi e controversi dati riguardo il posizionamento degli stent. Riportiamo i dati preliminari a breve termine (2 settimane) del posizionamento di stent siliconici in 19 pazienti seguiti dalla nostra struttura. I dati in questa serie di casi sono stati raccolti retrospettivamente. La diagnosi con broncoscopia flessibile, la valutazione funzionale e il punteggio mMRC (modified Medical Research Council) sono stati eseguiti presso la nostra struttura mentre gli stent in silicone sono stati collocati tramite broncoscopia rigida, in anestesia generale, presso altre strutture (Terni, Perugia e Napoli).

2. Risultati

Sono stati valutati in totale 19 pazienti (13 uomini), 11 con BPCO, 8 non-BPCO (4 con asma, 2 con OSAS e 2 con GERD) con un'età media di $66 \pm 10,73$ anni. Nessun paziente a 2 settimane ha presentato la migrazione dello stent, e/o è deceduto ma sono state necessarie ripetute broncoscopie per valutazione o per trattamento di complicanze di grado lieve. Il miglioramento del volume espiratorio forzato nel 1° secondo (FEV1) non erano significativi per questi 19 casi ($P = 0,51$) ma il punteggio dal Medical Research Council (mMRC) definiva un miglioramento statisticamente significativo ($P = 0,03$).

3. Conclusioni

Il nostro studio di breve durata ha mostrato che il posizionamento di stent siliconici nella TBM è fattibile ed esente da complicanze gravi a breve termine con una significativa riduzione del punteggio mMRC. Sarà necessaria una valutazione a lungo termine per valutarne l'efficacia e la sicurezza.

* Filippo Di Ruzza e Maurizio Marcelli, dirigente medico pneumologo ASL di Frosinone. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

Organizzazione di una rete di pneumologia interventistica regionale

*Maria Cristina Monni, Luigi Arru, Lorenzo Corbetta**

I. Introduzione

Le patologie respiratorie rappresentano malattie di particolare complessità e rilevanza clinica, oltre ad essere di grande rilevanza socio-economica, necessitano di una integrazione di metodologie e tecnologie diverse, volte a ottimizzare le strategie diagnostico/terapeutiche nel rispetto delle linee guida, quindi di un percorso ottenuto grazie all'integrazione di specifiche competenze, con individuazioni di fasi, responsabilità e rapporti ben articolati tra i diversi soggetti coinvolti e identificati.

L'evoluzione della pneumologia e dell'endoscopia toracica negli ultimi quindici anni, con l'acquisizione di una nuova e sofisticata tecnologia, cresciuta grazie all'inarrestabile progredire delle tecniche di immagine, ha permesso di sviluppare la nuova definizione di Pneumologia Interventistica.

Questa, grazie alle procedure e tecniche ultra-specialistiche, ha consentito un'accuratezza nel percorso diagnostico e nell'approccio terapeutico delle più svariate patologie dell'apparato respiratorio. Le attività sono focalizzate sull'utilizzo delle tecniche broncoscopiche (con strumento flessibile e rigido), toracoscopiche e biottiche in generale, per la diagnosi ed il trattamento di un ampio spettro di patologie dell'apparato respiratorio nell'adulto e nel paziente pediatrico. Vengono incluse le malattie neoplastiche dei bronchi, del polmone e della pleura, le malattie interstiziali polmonari, la patologia infettiva severa, le stenosi tracheobronchiali, la rimozione dei corpi estranei¹.

Le attività, divise in diagnostiche e operative², richiedono diversi livelli di competenza.

Le attività diagnostiche sono caratterizzate soprattutto dall'utilizzo di strumenti flessibili (fibrobroncoscopi e videobroncoscopi).

Sono compresi in questo settore attività come broncoscopia ispettiva senza e con prelievi (broncolavaggio, lavaggio bronchioloalveolare, *brushing*, biopsia mucosa, biopsia transbronchiale senza e con guida fluoroscopica, agoaspirato e agobiopsie transbronchia-

* Maria Cristina Monni, dirigente medico UO Pneumologia di Nuoro. Luigi Arru, assessore alla Sanità Regione Sardegna. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

li), l'ecoendosonografia (Endobronchial Ultrasound, EBUS, Endoscopic Ultrasound, EUS, EUS-B), la navigazione polmonare, la criobiopsia, l'agoaspirato transtoracico, l'ecografia transtoracica e la broncoscopia pediatrica.

In seno alle attività operative, oltre alle funzioni esercitate dal livello diagnostico si aggiungono: il trattamento endoscopico delle malattie broncopolmonari benigne e maligne, la terapia palliativa e radicale endoscopica dei tumori, la disostruzione tracheobronchiale nelle patologie benigne e maligne, l'impianto di protesi, la rimozione dei corpi estranei (procedure che si avvalgono dell'utilizzo prevalente della strumentazione rigida, del laser, della criosonda e dell'elettrocoagulatore), l'impianto di valvole e altri dispositivi per l'enfisema, la termoplastica, procedure pleuriche come l'ecografia toracica, il posizionamento e gestione dei drenaggi, la toracosopia medica e ancora procedure diagnostiche e terapeutiche in broncoscopia pediatrica e in anestesia e rianimazione.

L'introduzione dell'ecografia endobronchiale denominata EBUS (EndoBronchial UltraSound) ha permesso un'elevata accuratezza diagnostica del tumore polmonare e del nodulo polmonare, la stadiazione dei linfonodi mediastinici, riducendo così il numero di biopsie chirurgiche non necessarie³.

Creare una rete di pneumologia interventistica ha il fine di:

- elaborare un sistema diagnostico-terapeutico chiaro e ben definito per l'utente, sia all'interno della struttura ospedaliera che sul territorio;
- creare le condizioni affinché le strutture e i professionisti possano garantire risposte certe (diagnosi cito-istologica di patologie polmonari e pleuriche, la stadiazione invasiva, la valutazione pre-chirurgica);
- instaurare relazioni sancite di coordinamento fra le altre figure specialistiche coinvolte nel percorso.

2. Considerazioni sulla situazione attuale

La necessità di realizzare una rete di Pneumologia Interventistica regionale in Sardegna nasce dal fatto che attualmente le prestazioni riguardanti l'endoscopia toracica o comunque la Pneumologia Interventistica vedono una realtà carente ed eterogenea rispetto agli standard nazionali; attualmente quasi tutti i centri sono in grado di erogare broncoscopie diagnostiche di base, spesso senza l'ausilio di una guida strumentale (EBUS, EUS, fluoroscopia ecc.) con conseguente scarsa accuratezza, ad esempio nella diagnosi e nella stadiazione del tumore polmonare. Ciò comporta una mobilità passiva extraregionale verso i Centri di Pneumologia Interventistica più attrezzati ed un'aumentata percentuale di casi candidati alla chirurgia, sopra o sotto stadiati. Inoltre non tutti i centri garantiscono le procedure di base per le patologie pleuriche.

Dunque occorre una riorganizzazione dei servizi esistenti e la realizzazione di una rete di Pneumologia Interventistica Regionale, che tenga conto dei bisogni di salute dei cittadini, delle caratteristiche del territorio e segua le linee previste dalla riorganizzazione di ogni rete ospedaliera regionale.

3. Situazione demografica e viabilità

La realizzazione di una rete specialistica e dei servizi ad essa collegata deve tener conto della distribuzione demografica e delle caratteristiche del territorio.

La Sardegna, ad esempio, rappresenta un'isola a bassa densità di popolazione, circa 69 ab./km² (Censimento Regione Sardegna anno 2016), valore molto inferiore alla media

nazionale (stimata di 202 ab./km² al 1 gennaio 2014), che la posiziona come terzultima regione in Italia, prima della Basilicata e Valle d'Aosta; con un'estensione geografica, però, di oltre 24000 km² rispetto ai 10000 della Basilicata e ai 3200 della Valle d'Aosta, con conseguenti problematiche organizzative e gestionali per i servizi socio-sanitari. Lo schema di riferimento territoriale individua due ambiti urbani complessi (Cagliari e Sassari), quattro polarità a più funzioni di attività (Olbia-Tempio, Oristano, Nuoro, Iglesias-Carbonia), un sistema insediativo debole (Tortolì-Lanusei), un sistema insediativo disperso con differente grado di dipendenza funzionale dall'ambito urbano di Cagliari (Guspinese-Villacidre-se, Trexenta-Marmilla, Sarrabus-Gerrei) (Tab 1).

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche aree omogenee, popolazione residente al 1 gennaio 2014 (ridefinizione della rete ospedaliera della Regione autonoma della Sardegna approvata dal Consiglio Regionale nella seduta del 25 ottobre 2017, p. 12).

Are Omogenee	M	F	Totale	Superficie (km ²)	ab./km ²
Nord Ovest (Sassari)	163.364	171.733	335.097	4.286	78
Nord Est (Olbia-Tempio)	78.935	79.583	158.518	3.406	47
Nuorese	78.099	80.881	158.980	3.932	40
Oristanese	80.319	83.192	163.511	3.034	54
Ogliastra	28.503	29.196	57.699	1.855	31
Medio Campidano	49.732	50.944	100.676	1.517	66
Sulcis Iglesiente	62.891	65.660	128.551	1.500	86
Sud Est (Cagliari)	273.110	287.717	560.827	4.570	123
Totale	814.953	848.906	1.663.859	24.100	69

La rete viaria statale è caratterizzata da una densità infrastrutturale inferiore a circa il 20% di quella nazionale, mentre quella provinciale, con uno sviluppo di 22,63 km/100 km² rispetto al valore nazionale di 37,81 km/100 km², ha uno scarto negativo del 40%. Se si considera quella parte di territorio classificata 'montana', il dato peggiora in modo significativo.

Si caratterizza per l'assenza, caso unico in Italia, di tronchi autostradali.

Le strade provinciali del Nuorese, ad esempio, hanno uno sviluppo di 1.206 km, che corrisponde al 22,1% del totale dell'isola; il 53% di esse attraversa zone collinari, il 35% aree montane e solo il 12% ha uno sviluppo pianeggiante, percentuale che si discosta dal resto delle strade provinciali. Risulta che il 98% delle strade provinciali, in riferimento alla provincia di Nuoro, che coprono una distanza di 1.206 km, presenta una sezione di larghezza inferiore ai 7 m. In vaste porzioni di territorio provinciale, l'orografia particolarmente difficile del territorio (presenza di pendenze massime mediamente superiori al 6%) e le sezioni trasversali esistenti fanno sì che le velocità raggiungibili, in condizioni di sicurezza, non possano essere elevate neanche in condizioni di flusso libero (senza condizionamento da altri veicoli) implicando, quindi, tempi di percorrenza comunque elevati⁴.

In seno ad un territorio così vasto e scarsamente popolato, la presenza di una rete viaria non adeguatamente strutturata a garantire un rapido collegamento tra le diverse aree geografiche realizza un grosso impatto negativo sull'accesso ai servizi socio-sanitari.

Per quanto riguarda le patologie polmonari nella regione Sardegna, l'incidenza delle neoplasie polmonari appare in leggero aumento negli ultimi anni (attualmente sono la terza causa di morte).

L'incidenza delle patologie polmonari interstiziali si aggira intorno a 141 nuovi casi/anno. Al 2014 si registrano 766 pazienti esposti all'asbesto e sotto sorveglianza sanitaria

(oltre il 90% con alta esposizione). I casi di mesotelioma pleurico segnalati al COR tra il 2000 e il 2014 sono stati 197 in numero totale, di cui 168 con diagnosi certa di mesotelioma maligno. Le principali diagnosi di dimissione di interesse interventistico, ricavate dai registri locali dei singoli servizi, sono: polmonite con versamento pleurico al 14° posto (1,08%), BPCO complicata al 18° posto (0,9%), neoplasie dell'apparato respiratorio al 30° posto (0,69%). La mobilità passiva negli anni 2014-2015 per interventi di pneumologia interventistica è quantificabile in 616 DRG e si colloca in quella percentuale pari al 5% di mobilità passiva extraregionale.

L'istituzione dunque di una rete di Pneumologia Interventistica secondo i criteri previsti dalla legge Balduzzi garantirebbe una maggiore efficacia ed appropriatezza delle prestazioni e una riduzione dei tempi per la diagnosi. La competenza dei professionisti operanti in questo campo dovrà essere garantita da un curriculum che certifichi per ogni operatore una formazione che comprenda adeguate conoscenze teoriche, *training* su simulatori, pratica supervisionata e pratica indipendente. Tale percorso professionale dovrà prevedere un *training* continuativo di vario tipo e livello e una certificazione continua e progressiva delle competenze acquisite.

4. Proposta per il futuro

La soluzione ideale è quella di adottare un sistema di rete di Pneumologia Interventistica sul modello *HUB & Spoke*, in collegamento anche con le relative reti di patologia, che garantirebbe la casistica minima per struttura erogante, necessaria per tutelare livelli di sicurezza ed efficacia delle cure al bacino di utenza di riferimento e comunque l'uniformità del servizio su tutto il territorio regionale⁵.

In tale sistema si garantirà il mantenimento delle competenze professionali all'interno della rete che prevede la circolazione degli operatori (in particolare per coloro che erogano prestazioni e servizi nell'ambito delle discipline a media diffusione) tra centri HUB ove si ha la gestione dei casi ad alta complessità di diagnosi e cura e soprattutto terapeutica-interventistica dei casi più complessi e centri *Spoke* ove avranno risposta i casi a bassa complessità di diagnosi e cura.

Tale modello garantirà, inoltre, una continuità nella presa in carico del paziente, senza soluzione di continuità tra 'periferia' e 'centro di riferimento', oltre ad una completa integrazione e collaborazione dei professionisti che lavorano in rete. Sulla base del documento di riorganizzazione della rete regionale e tenendo conto delle caratteristiche geografiche e demografiche citate, sarebbe auspicabile l'istituzione di 2 Centri HUB di Pneumologia Interventistica, uno per ogni ospedale di II livello: dunque nei presidi ospedalieri di II livello di Cagliari e di Sassari in grado di svolgere le principali procedure diagnostiche complesse e operative di Pneumologia Interventistica tali strutture avranno in dotazione il broncoscopio rigido e svolgeranno procedure diagnostico-terapeutiche anche in ambito pediatrico, in anestesia e rianimazione, in terapia intensiva e area critica, nelle emergenze-urgenze (emottisi, corpo estraneo ecc.) con istituzione di un servizio di reperibilità 24 ore su 24. È anche auspicabile, potenziando i servizi già esistenti, istituire un totale di almeno 5-6 *Spoke* o centri periferici che svolgeranno procedure diagnostiche di base come la broncoscopia orientata alla diagnosi morfologica, citologica, istologica e microbiologica delle patologie bronchiali e parenchimali del polmone; la toracentesi e il posizionamento di drenaggi nelle patologie pleuriche avranno un HUB di riferimento invece per le procedure diagnostiche complesse e operative. Gli *Spoke* avranno sedi tali da garantire un servizio

omogeneo in seno al territorio, quindi: Cagliari, Olbia, Oristano, Iglesias e Nuoro nel caso della Sardegna.

È necessario individuare un sistema di comunicazione rapido fra HUB e *Spoke* per il monitoraggio e lo scambio di informazioni relative ai casi clinici, ad esempio la creazione di una cartella gestionale comune. Promuovere un modello capace di ottimizzare ed uniformare l'informatizzazione delle procedure nei servizi per raggiungere un livello ottimale di integrazione dei sistemi informativi relativi alla trasmissione di informazioni sia di carattere gestionale che sanitario, con lo scambio di documentazione clinica, immagini radiologiche (Rx, TC ecc.) che permetta una collaborazione in tempi rapidi tra gli operatori della rete di pneumologia e gli altri specialisti nell'ottica di una gestione multidisciplinare dei singoli casi clinici.

L'ideale sarebbe costituire una *Lung Unit* regionale multidisciplinare interaziendale ospedaliero-universitaria, comprendente la Chirurgia Toracica, le unità di Pneumologia Interventistica e i relativi *Spoke* (in Sardegna Cagliari e Sassari, in collaborazione con le strutture di Nuoro, Olbia Iglesias e Oristano e in rete con tutti i presidi regionali). Al gruppo dovrebbero partecipare anche radiologi, medici nucleari, oncologi, radioterapisti, anatomopatologi, che dovrebbero riunirsi collegialmente ogni settimana per la discussione di casi clinici complessi. I sistemi di comunicazione rapidi tra i Centri di HUB e tra loro e i centri *Spoke* permetterebbero un miglior coordinamento dei diversi servizi.

Questo in considerazione del fatto che con l'evoluzione della Pneumologia Interventistica si sta evidenziando ogni giorno di più un'area di sovrapposizione tra le competenze mediche e quelle chirurgiche nelle patologie polmonari. Si tratta di un modello organizzativo-gestionale che, nell'ottica di un approccio integrato multidisciplinare, consente di migliorare l'efficienza dei servizi e dell'assistenza, riducendo l'intervallo diagnostico-terapeutico e favorendo l'impostazione di protocolli di cura più appropriati.

L'approccio multidisciplinare è sempre più necessario e richiesto per le neoplasie toracico-polmonari, per le patologie interstiziali del polmone, per l'insufficienza respiratoria acuta e cronica e per le patologie pleuriche; comporta diversi vantaggi anche per il *team*, come per esempio l'opportunità di condividere refertazioni, conoscenze ed esperienze cliniche, e la possibilità di implementare in modo condiviso le raccomandazioni delle linee guida.

La creazione di una *Lung Unit* regionale multidisciplinare interaziendale ospedaliero-universitaria produrrebbe anche benefici economici notevolissimi in rapporto alla riduzione dei tempi di diagnosi, di degenza e nell'ottimizzazione della formazione, aggiornamento e raggiungimento e mantenimento delle competenze dei professionisti coinvolti. La *Lung Unit* regionale dovrebbe prevedere le seguenti strutture: Chirurgia Toracica, Pneumologia Interventistica, Pneumologia, Radiologia Interventistica, Anatomia Patologica, Oncologia.

5. La formazione

La formazione in Pneumologia Interventistica dovrà essere allineata con le nuove linee guida per garantire uniformità di prestazioni a tutela del paziente, degli operatori e della struttura erogante la prestazione.

I programmi di formazione devono contemplare una formazione specialistica di base: nel territorio regionale è presente, presso l'Università di Sassari, la Scuola di Specializzazione in Pneumologia (convenzionata con reparti ospedalieri) che garantirebbe la certificazione dei medici per le competenze specialistiche di base⁶ (e l'acquisizione anche delle cosiddette *non technical skills*, ossia le abilità 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) e una formazione ultraspecialistica in Pneumologia Interventistica.

Per quest'ultima esistono già dei Master e Corsi teorico-pratici nazionali, *Boot Camp* che permettono percorsi di formazione base o avanzati a seconda delle competenze di partenza dello pneumologo e con i quali gli specialisti certificano le proprie competenze⁷.

Tali programmi di formazione si avvalgono di metodiche di insegnamento capaci di permettere l'acquisizione di conoscenze e abilità nelle principali procedure di Pneumologia Interventistica che vengono poi valutate attraverso sistemi di verifica qualitativa delle competenze.

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. Questa valutazione viene fatta attraverso una valutazione oggettiva, attraverso i cosiddetti Direct Observation of Procedural Skills (DOPS):

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*).

Esistono criteri impiegati per la valutazione delle abilità procedurali sia di tipo quantitativo (numero minimo di volume di procedure eseguito) che qualitativo (test di autovalutazione e di valutazione da parte di un *supervisor*). Il numero delle procedure è un indicatore indiretto e ciascun operatore può avere una curva di apprendimento diversa.

L'EBUS-STAT (EBUS Skill Assessment Tool), validato invece nel 2012, valuta l'apprendimento e le capacità manuali nell'esecuzione di TBNA (Transbronchial Needle Aspiration) sotto guida ecografica, 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. Sulla procedura EBUS-TBNA, la curva di apprendimento può migliorare anche dopo 200 casi clinici⁸.

In seno alle strutture HUB e agli *Spoke* è necessario, dunque, rilevare e valutare i bisogni formativi, proporre un piano formativo regionale e definire un programma di aggiornamento continuo obbligatorio, standardizzato e basato su strumenti multipli, come *e-learning*, lezioni frontali, libri, *training* pratico per tutti i professionisti, con particolare attenzione all'introduzione di innovazioni tecnologiche ed organizzative. Il raggiungimento della *competence* in Pneumologia Interventistica prevede, oltre alla conoscenza delle procedure, la conoscenza delle complicanze legate ad esse, conoscenza dell'anatomia toracica, conoscenza della diagnosi e del trattamento delle patologie respiratorie.

Attualmente in Pneumologia Interventistica la simulazione sta diventando una metodica di riferimento nella formazione e nel mantenimento delle competenze acquisite⁹.

In particolare i simulatori *high fidelity* sono collegati ad un computer in grado di riconoscere i movimenti del broncoscopio introdotti nel sistema, riuscendo a simulare una situazione di realtà virtuale che riproduce la sintomatologia tussigena e dispnoica, le desaturazioni, le alterazioni del ritmo cardiaco, il sanguinamento ecc.

Alcuni permettono anche l'esecuzione di prelievi, biopsia semplice e biopsie transbronchiali, TBNA, sia durante broncoscopia tradizionale che con guida di EBUS.

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, ad esempio l'apprendimento in EBUS-TBNA si è rilevato essere migliore rispetto ad altri *training* senza simulazione.

6. Requisiti strutturali e tecnologici

Lo sviluppo e l'organizzazione di un reparto di pneumologia interventistica richiede un'attenta considerazione di molti elementi, tra cui personale, attrezzature, procedure eseguite, gestione dei rischi, comunicazione formazione medica continua (Tab 2).

Tabella 2 – Requisiti strutturali comuni¹⁰.

Ambienti o spazi	Note
Sala endoscopica	In relazione all'utilizzo può essere attrezzata per endoscopia flessibile, rigida, operativa, pediatrica, torascopia medica. Sala di tipo 2 secondo norme CEI con rispetto della 'zona paziente'. Rispetto della normativa vigente se previsto l'utilizzo di apparecchiature laser. Rispetto alla normativa vigente per la radioprotezione se previsto l'utilizzo di apparecchiatura radiologica.
Sala per i prelievi in controllo radiologico	Note come per la sala endoscopica più il rispetto della normativa vigente in termini di radioprotezione.
Locale/spazio per allestimento dei campioni biologici	Diverso dal locale/spazio per attività amministrative/accettazione/archivio/consegna referti.
Ambulatorio medico	Anche in comune con altre funzioni.
Sala per la osservazione dei pazienti	Anche in comune con altre funzioni (es. <i>Day Hospital</i>).

6.1 Requisiti tecnologici per broncoscopia di I livello

Durante ogni attività broncoscopica diagnostica sono necessari:

- un medico con formazione specialistica e training specifico endoscopico;
- un infermiere professionale con formazione specifica.

Per attività di endoscopia operativa (o procedure diagnostiche complesse con rischio di complicanze e/o necessità di anestesista) sono necessari:

- un medico (due in caso di torascopia) con formazione specialistica e *training* specifico in endoscopia operativa;
- un medico anestesista (torascopia esclusa);
- due infermieri professionali con formazione specifica in endoscopia.

È necessario che in ogni centro dove si pratici attività di pneumologia interventistica vi siano almeno due medici competenti, in grado di eseguire autonomamente le attività collegate alla endoscopia diagnostica.

Per lo svolgimento ottimale delle proprie attività è necessario poter disporre di una serie di servizi che integrano le capacità diagnostiche e operative del servizio di Pneumologia Interventistica: laboratorio analisi cliniche e microbiologiche, servizio di anatomia patologica, servizio di anestesia e rianimazione, servizio immunotrasfusionale, chirurgia toracica, servizio di radiologia tradizionale, TC e risonanza magnetica (Tab 3 - 7).

Tabella 3 – Sala endoscopica per broncoscopia con strumento flessibile.

Attrezzatura/strumentazione necessaria	Note
N. 2 broncoscopi flessibili	
Armadi porta endoscopi	Per stoccaggio strumenti riprocessati o disinfettati ad alto livello, adeguato all'attività svolta.
Diafanoscopio	
Carrello porta materiali per esame	
Lettino endoscopico	Preferibilmente lettino chirurgico con possibilità di mobilitazione del capo.
Strumenti per prelievi: pinze, pinze per corpi estranei, aghi cito e istologici, brushing, dispositivi per la raccolta, la conservazione e l'invio dei campioni prelevati.	
N. 2 fonti luminose per flessibile	Una di salvaguardia.
Sistema di registrazione Video dell'esame	Opzionale ma consigliato.
Sistema di monitoraggio paziente: pulsossimetro, ECG, rilievo incruento della pressione arteriosa	
Materiale per incannulazione e mantenimento via venosa	
Materiale per drenaggio del pneumotorace	
N. 2 frigoriferi	1 per farmaci e 1 per campioni biologici anche in comune con altri servizi

Tabella 4 – Sala endoscopica per prelievi in controllo radiologico.

Attrezzatura/strumentazione necessaria	Note
Letto radiotrasparente nella parte di appoggio del torace	
Apparecchio radiologico per scopia	Possibilmente ad arco a C

Tabella 5 – Locale/spazio per attività amministrativa/accettazione/archivio/consegna referti.

Attrezzatura/strumentazione necessaria	Note
Schedario/sistema per l'archiviazione dei dati	Archivio dati sia cartaceo che informatico. Al di fuori della 'zona paziente'
Scrivania con cassetti e sedie	Al di fuori della 'zona paziente'

Tabella 6 – Locale/spazio per l'allestimento dei campioni prelevati.

Attrezzatura/strumentazione necessaria	Note
Piano di lavoro lavabile e disinfettabile	Zona diversa da quella per la refertazione

Tabella 7 – Sala lavaggio.

Attrezzatura/strumentazione necessaria	Note
Piano di lavoro lavabile e disinfettabile	
Lavello preferibilmente in acciaio inox di dimensioni tali da permettere l'immersione dell'endoscopio per la fase di detersione. N.B.: gli endoscopi non totalmente immergibili devono essere sostituiti	

Lavatrice ad ultrasuoni per accessori	Preferibile
Dispositivo per la verifica di tenuta dei fibroscopi	
Apparato per la disinfezione di alto livello o sterilizzazione con una lavadisinfetta endoscopi automatica o sterilizzazione	La disinfezione manuale deve essere abbandonata. stoccaggio e smaltimento del disinfettante secondo la normativa vigente
Sorgente di aria compressa medica o ossigeno	Preferibile

6.2 Requisiti tecnologici per broncoscopia di II livello

Oltre ai requisiti previsti per le strutture di broncoscopia di I livello devono essere previsti i seguenti (Tab 8 e 9)

Tabella 8 – Sala endoscopica per broncoscopia operativa.

Attrezzatura/strumentazione necessaria	Note
Stessa strumentazione del flessibile	
Lettino chirurgico ad inclinazione variabile	
Un tracheoscopio, broncoscopio rigido per adulti di due misure, ottica rigida a 0°, sistema di illuminazione	Set completo di tracheoscopi e broncoscopi rigidi
Pinze rigide per biopsie e rimozioni corpi estranei	
Pompa siringa per infusione farmaci	
Cateteri con palloncino per blocco bronchiale	
Sondini per aspirazione bronchiale	
Due aspiratori	
Due fonti luminose per rigido	Una di salvaguardia
Laser o elettrocoagulatore	
Aspiratore ambientale per fumi	
Protesi con induttori	
Palloncini dilatatori e sonde guida	

Tabella 9 – Attrezzatura/strumentazione necessaria per endoscopia pediatrica.

Attrezzatura/strumentazione necessaria per endoscopia pediatrica	Note
Fibrobroncoscopi pediatrici dal Ø di 2.8 mm	Anche in comune con altre funzioni
Set di broncoscopi rigidi pediatrici: neonatale; calibri esterni crescenti da 4 mm a 8 mm	Broncoscopio neonatale in ospedali con UO di Patologia Neonatale o UO di Chirurgia Pediatrica

7. Conclusioni

La realizzazione di una rete di Pneumologia Interventistica regionale avrebbe indubbi vantaggi: permetterebbe la riorganizzazione dei servizi esistenti, l'acquisizione di personale qualificato e della strumentazione necessaria per l'erogazione di procedure di elevata complessità in seno al percorso diagnostico-terapeutico delle patologie polmonari e pleuriche, con l'offerta di un servizio qualitativamente superiore, l'ottimizzazione dei tempi e dei costi di realizzazione, omogeneamente in tutto il territorio regionale.

Bibliografia

- 1 Wahidi M.M., Herth F.J., Ernst A. (2007) State of the art interventional pulmonology. *Chest* CXXXI, 261-274.
- 2 Bolliger C.T., Mathur P.N., Beams J.F. *et al.* 2002 ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *Eur Respir J* XIX (2), 356-373.
- 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 (suppl. 5), 3211S- e250S.
- 4 Maltini F., Ruggieri F. (1999) *Lo stato della rete viaria in Sardegna e il sistema di trasporto della provincia di Cagliari*. Informazione 1999 dell'Ordine degli Ingegneri della provincia di Cagliari, n. 86, anno XXI, novembre/dicembre.
- 5 D.M. 70 del 2 aprile 2015, *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*, pubblicato in G.U. 4 giugno 2015, n. 127.
- 6 Davoudi M., Quadrelli S., Osann K., Colt H.G. (2008) A competency-based test of bronchoscopic knowledge using the essential bronchoscopist: an initial concept study. *Respirology* XIII, 736-743.
- 7 Wang J.S., Silvestri G.A. (2010) Training in interventional pulmonology. *Clin. Chest Med* XXXI, 224-234.
- 8 Stather D.R., Chee A., MacEachern P. *et al.* (2015) Endobronchial ultrasound learning curve in interventional pulmonary fellows. *Respirology* XX (2), 333-339.
- 9 Davoudi M, Colt HG. Bronchoscopy simulation: a brief review. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2009;14:287-96.
- 10 *Requisiti specifici per l'accreditamento delle strutture di pneumologia*. Dipartimento "Tutela della salute e politiche sanitarie", Allegato 8.18 Regione Calabria, 19-26.

Espressione di PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) in pazienti con Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC): analisi della nostra casistica di prelievi transbronchiali e campioni bioptici

Valeria Pasini, Camilla Eva Comin, Lorenzo Corbetta*

I. Introduzione

L'era dell'immunoterapia sta radicalmente cambiando l'approccio al trattamento di molte malattie oncologiche, e tra queste il tumore del polmone non a piccole cellule (NSCLC); i recenti progressi, in particolare lo sviluppo di farmaci diretti contro bersagli molecolari ben precisi, hanno mostrato che un approccio terapeutico personalizzato abbia il potenziale di ridurre in maniera significativa la mortalità^{1,2,3,4}.

Fino a pochi anni fa, la suddivisione patologica del tumore del polmone in NSCLC e Small Cell Lung Cancer (SCLC) era adeguata per la scelta della terapia più appropriata per il paziente, ma con l'introduzione nella pratica clinica di queste nuove terapie diventa necessario classificare in maniera più completa e specifica il tumore, attraverso indagini sofisticate e un approccio multidisciplinare⁵. Inoltre, poiché il tumore del polmone è spesso diagnosticato in fasi avanzate, in stadi non candidabili alla chirurgia, l'analisi delle mutazioni genetiche nelle cellule tumorali, come la mutazione dei geni EGFR (Epidermal Growth Factor) o KRAS o i riarrangiamenti di ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase), è divenuta fondamentale per la scelta del migliore trattamento possibile.

Recentemente è sorto un interesse comune anche per il PD-L1 (Programmed Death Ligand 1), un importante marker cellulare. Studi retrospettivi hanno infatti evidenziato che l'iperespressione di PD-L1 in pazienti affetti da NSCLC ha una importante correlazione con la prognosi del paziente, essendo l'espressione di tale marcatore correlata a una peggiore prognosi⁶. Il PD-L1 è un modulatore immunitario che si lega al PD-1 dei linfociti T, promuovendo l'immunosoppressione. In particolare, il legame del PD-1, espresso sulla

* Valeria Pasini e Camilla Eva Comin, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

superficie dei linfociti T attivati, con il suo ligando (PD-L1), può inibire la risposta citotossica, garantendo così l'evasione del tumore dall'attivazione del sistema immunitario⁷.

La storia dell'utilizzo clinico di anticorpi monoclonali rivolti contro l'asse PD-1/PD-L1 è iniziata di recente e ha visto la rapida approvazione di numerose molecole in grado di determinare significativi miglioramenti in termini di sopravvivenza dei pazienti con NSCLC in stadio avanzato. È degli ultimi mesi l'approvazione nella pratica clinica da parte della Food and Drug Administration (FDA) di farmaci come nivolumab (Opdivo®) Bristol-Myers Squibb (BMS), pembrolizumab (Keytruda®) della Merck e di atezolizumab (Tecentriq®) della Roche, farmaci utilizzati non solo per il carcinoma a piccole cellule del polmone, ma anche per il melanoma, carcinoma renale e il carcinoma uroteliale.

I farmaci sopramenzionati, infatti, hanno dimostrato una chiara superiorità in termini di attività ed efficacia rispetto alla chemioterapia standard⁸.

Il pembrolizumab, in particolare, è un anticorpo monoclonale che si lega al recettore del PD-1 e blocca l'interazione tra il recettore PD-1 e il suo ligando PD-L1, che regola in condizioni normali le cellule T del sistema immunitario. Bloccando tale legame permette alle cellule T di attivarsi e proliferare, così da attaccare le cellule tumorali. L'espressione immunoistochimica di PD-L1 sulle cellule tumorali rappresenta dunque un marker predittivo della risposta agli agenti anti PD-L1^{9,10}.

Studi recenti hanno dimostrato che in pazienti con NSCLC in stadio avanzato e un'espressione di PD-L1 presente in almeno il 50% delle cellule tumorali, il trattamento con pembrolizumab era associato a un miglioramento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della *overall survival*^{5,11,12}.

Nell'ottobre del 2016, la FDA ha approvato pembrolizumab per il trattamento di pazienti con tumore non a piccole cellule metastatico che esprime PD-L1. In particolare, secondo le linee guida il farmaco deve essere utilizzato come trattamento di prima linea in pazienti con NSCLC metastatico il cui tumore presenta un'alta espressione del marker (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$), in assenza di mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK, e come trattamento di seconda linea dopo chemioterapia con farmaci a base di platino, in pazienti con progressione di malattia, il cui tumore presenta una bassa espressione di PD-L1 (TPS $\geq 1\%$), in presenza di mutazioni di EGFR o riarrangiamenti di ALK¹³.

Ad ora l'espressione di PD-L1 è determinata da test immunoistochimici, che tradizionalmente vengono effettuati su campioni istologici (biopsie, pezzi chirurgici)¹⁴.

La diagnosi di tumore del polmone prevede quindi una corretta classificazione e tipizzazione. Dal momento che l'analisi immunoistochimica è necessaria per valutare l'espressione del PD-L1, è fondamentale che il materiale inviato al patologo sia quantitativamente e qualitativamente adeguato, al fine di ridurre la necessità di ri-biopsia¹⁰.

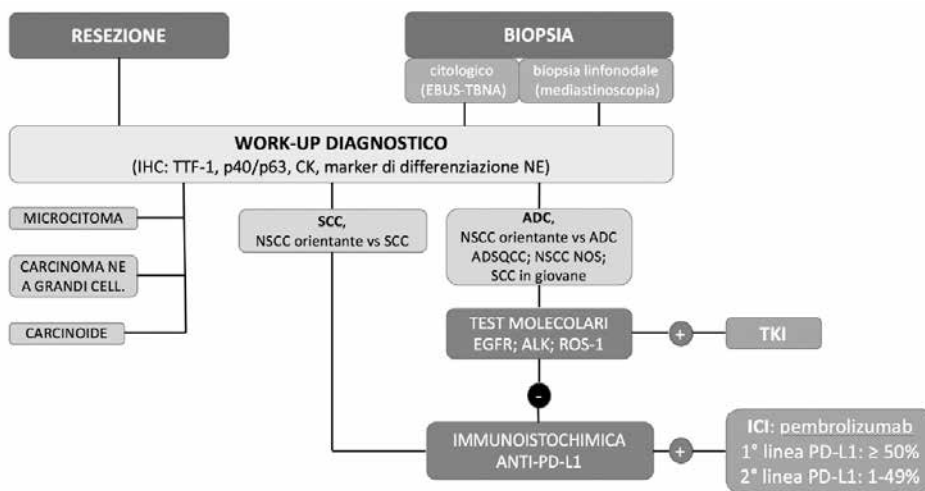
Le linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2017 relative alla gestione del paziente con NSCLC raccomandano di effettuare insieme alla diagnosi e alla stadiazione anche l'analisi genetica, in particolare la ricerca delle mutazioni di EGFR, KRAS, dei riarrangiamenti di ALK, e test immunoistochimici per valutare e quantificare l'espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali al momento della diagnosi di NSCLC avanzato e in pazienti con progressione della malattia dopo chemioterapia di prima linea, utilizzando metodiche di campionamento che presentino allo stesso tempo minima invasività e massima resa, quali TBNA (Transbronchial Needle Aspiration) ed EBUS-TBNA (Endobronchial Ultrasound Transbronchial Needle Aspiration)¹⁵.

L'EBUS-TBNA è diventata la procedura di prima scelta nella diagnosi e stadiazione del tumore del polmone localmente avanzato ed il suo utilizzo è raccomandato da più linee guida nazionali e internazionali per i numerosi vantaggi che presenta, tra cui l'approccio

minimamente invasivo, la sicurezza, il costo relativamente basso e la possibilità di effettuare il prelievo sotto guida ecografica^{16,17,18}.

L'allestimento del campione agoaspirato sotto forma di citoincluso può aiutare in tal senso, ma la quantità di campione e la gestione del blocchetto incluso in paraffina devono essere ottimali per poter avere materiale sufficiente per effettuare tutti i test necessari. Una chiara guida sulla conservazione del tessuto prelevato per il test predittivo dei *bio-marker* è stata delineata grazie ad una collaborazione tra l'International Association for the Study of Lung Cancer, l'American Thoracic Society, l'European Respiratory Society, e la World Health Organization (Fig. 1).

Figura 1 – Workup diagnostico relativo ai pazienti affetti da carcinoma non a piccole cellule del polmone, con relative opzioni terapeutiche proposte al 2017.



Tuttavia sono disponibili ancora poche informazioni per quanto riguarda l'analisi immunistoichimica del PD-L1 su materiale ottenuto mediante TBNA o EBUS-TBNA. Nel 2017 è uscito uno studio condotto da Sakakibara e collaboratori, nel quale, per valutare l'espressione di PD-L1, si confrontava in 97 pazienti il numero di cellule tumorali e la loro integrità morfologica tra i campioni prelevati con una biopsia transbronchiale e quelli prelevati mediante EBUS-TBNA. I risultati evidenziavano che con l'EBUS-TBNA si raccoglievano un numero di cellule tumorali maggiore rispetto alla biopsia transbronchiale (il numero medio di cellule tumorali era 1149 per l'EBUS-TBNA e 435 per la biopsia). Inoltre, il tasso di schiacciamento cellulare era inferiore nei campioni prelevati con EBUS-TBNA rispetto a quelli prelevati mediante biopsia. Lo studio pertanto concludeva che l'EBUS-TBNA è una metodica promettente per la valutazione dell'espressione del PD-L1 nel NSCLC¹⁹.

Un altro studio del 2017 di Heymann e collaboratori confrontava in un campione di 214 prelievi eseguiti in 188 pazienti i risultati immunistoichimici ottenuti mediante campione citologico aspirato, biopsie o pezzi chirurgici. I risultati dimostravano che l'espressione di PD-L1 si otteneva anche su campioni citologici, e che i risultati erano comparabili con quelli ottenuti dalla resezione chirurgica e da piccoli campioni biopistici²⁰.

Stoy e collaboratori hanno valutato la resa del PD-L1 su campioni agoaspirati allestiti mediante citoincluso e in seguito la differenza dell'adeguatezza del campione prelevato

con aghi di diverse dimensioni. Le conclusioni erano che i campioni agoaspirati (EBUS-TBNA) erano adeguati per testare il PD-L1 in pazienti con NSCLC e che non c'era alcuna differenza di adeguatezza tra i campioni prelevati con diversi tipi di ago²¹.

Fondamentale diventa dunque il ruolo dello pneumologo interventista, al quale si richiede la capacità di prelevare ed elaborare campioni di tessuto che possano essere utilizzati anche per l'analisi immunoistochimica e i test molecolari e che possano quindi fornire tutte le informazioni necessarie per la scelta del miglior trattamento possibile per il paziente.

L'obiettivo primario dello studio è valutare l'adeguatezza dei campioni prelevati mediante TBNA ed EBUS-TBNA per l'analisi immunoistochimica, in particolare del PD-L1, rispetto ai prelievi biotici.

2. Materiali e metodi

Il materiale oggetto dello studio comprende 45 pazienti con NSCLC sottoposti a esame broncoscopico in un periodo compreso tra giugno 2017 e novembre 2017 e selezionati dagli archivi della SOD di Pneumologia Interventistica dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (Firenze), in collaborazione con la SOD di Anatomia Patologica dell'AOU di Careggi.

I pazienti selezionati sono stati sottoposti a esame broncoscopico per la diagnosi, tipizzazione e stadiazione del tumore del polmone. Le procedure eseguite sono state TBNA, EBUS-TBNA, biopsie bronchiali, biopsie transbronchiali senza e con guida fluoroscopica. La scelta della procedura avveniva dopo un'attenta analisi dell'*imaging* (TC torace e PET-TC).

Tutte le procedure sono state eseguite dopo aver correttamente informato il paziente e ottenuto il consenso firmato. Gli esami sono stati eseguiti utilizzando un anestetico locale (lidocaina 2%) e secondo necessità somministrando midazolam endovena.

Per effettuare l'EBUS-TBNA, l'operatore ha utilizzato un ecobroncoscopio con sonda lineare (PENTAX EB1970 UK). Invece, per la TBNA gli strumenti disponibili erano: PENTAX EB 1970 TK, PENTAX EB 1970 K, PENTAX EB1575 K.

Gli aghi utilizzati per l'EBUS-TBNA erano quelli 22-gauge e sono stati eseguiti da 3 a 5 prelievi per singola stazione linfonodale o lesione, come suggerito dalle linee guida internazionali. La TBNA è stata eseguita utilizzando aghi da 21G e 19G.

Il materiale agoaspirato veniva in parte posizionato su vetrini, alcuni dei quali colorati con Ematossilina-EA50 per la ROSE (Rapid On-Site Evaluation), mentre altri venivano fissati e inviati all'istituto ISPO per l'analisi citologica. L'altra parte del materiale prelevato veniva utilizzato per l'allestimento del citoincluso.

In tutti i casi è stato possibile allestire il *clot-core* con la seguente procedura: l'ago veniva svuotato su un vetrino, con l'aiuto della siringa o dello stesso mandrino e quindi accumulato con l'aiuto di un ago in modo da formare un 'mucchetto'; questo veniva fatto essiccare all'aria con la conseguente formazione di un coagulo che veniva posto in un una provetta contenente formaldeide. Il campione preso in esame veniva inviato quindi ai laboratori dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'AOUC di Careggi al quale venivano aggiunti 50 ml di alcool a 95° e lasciato così fissare per almeno 24 ore sotto cappa, allo scopo di renderlo più solido. Il giorno seguente, veniva centrifugato per 5 minuti a 1200 r.p.m. e veniva rimosso il fluido supernatante. Il *pellet* cellulare (sedimento) veniva raccolto con una spatola e inserito in una biocassetta fra due spugne. Il campione, a questo punto, seguiva la procedura di un preparato istologico: veniva pertanto sottoposto a processi di disidratazione, inclusione in paraffina, taglio al microtomo e colorazione con ematossilina ed eosina.

Le biopsie bronchiali venivano eseguite quando la lesione era endoscopicamente visibile. In alcuni casi, al contrario, è stato opportuno eseguire biopsie transbronchiali per

lesioni bronchiali non endoscopicamente visibili. In 8 casi è stata utilizzata la guida fluoroscopica. I tessuti neoplastici sono stati prelevati usando una pinza e immediatamente fissati in formalina; i campioni venivano quindi inviati all'Istituto di Anatomia Patologica e sottoposti a processi di disidratazione, inclusione in paraffina, taglio al microtomo e colorazione con ematossilina e eosina.

Per l'analisi immunohistochimica del ligando PD-L1, da ciascuna inclusione in paraffina sono state allestite 2 sezioni seriate dello spessore di 4 µm, montate su vetrini elettrostatici e asciugate a 37° per 12 ore. L'anticorpo primario utilizzato è stato l'anticorpo monoclonale anti-PD-L1 (clone SP263, Ventana Medical System, Tucson, Arizona). Tutta la procedura di immunocolorazione si svolge all'interno dell'immunocoloratore Ventana BenchMark ULTRA immunostainer (Ventana) secondo il protocollo di lavoro inserito nel software (Ventana). La visualizzazione dell'immunocolorazione prevede l'utilizzo del kit di rilevazione OptiView DAB IHC (Ventana) e di un kit di amplificazione OptiView (Ventana). Infine i preparati sono stati lievemente contrastati con ematossilina di Mayer. I controlli positivi e negativi sono stati allestiti in parallelo nella stessa corsa di colorazione; il controllo positivo era rappresentato da sezioni di tonsilla, il controllo negativo da sezioni trattate con siero di topo non immunizzato, pronto per l'uso (Ventana). I casi biotipici sono stati ritenuti idonei solo se presentavano un minimo di 100 cellule neoplastiche. Ciascun caso è stato osservato al microscopio ottico a vari ingrandimenti (10x, 20x, 40x). Per ciascun caso positivo è stata riportata la percentuale di cellule tumorali immunocolorate rispetto a tutte le cellule neoplastiche. Abbiamo definito 'discordanti' quei casi per cui la percentuale di espressione di PD-L1 avrebbe fornito diversa indicazione alla strategia terapeutica con pembrolizumab (terapia di prima linea nei casi con PD-L1 ≥ 50%; terapia di seconda linea nei casi con PD-L1 compresi fra 1% e 49%).

La significatività statistica dei dati presenti nello studio è stata valutata utilizzando il test Chi-quadrato. Il livello di probabilità scelto è di 0,05 (5%).

3. Risultati

Un totale di 62 campioni è stato prelevato da 45 pazienti, di cui 18 di sesso femminile e 27 di sesso maschile. L'età media è di 68,3 anni. Non sono stati presi in considerazione i campioni adeguati negativi.

Sono state eseguite 31 biopsie, di cui 17 bronchiali e 14 transbronchiali (8 con guida fluoroscopica); 4 EBUS-TBNA, 27 TBNA. Per tutti i campioni agoaspirati è stato possibile allestire il *clot-core*.

I prelievi sono stati fatti su lesioni visibili alla TC e su linfonodi sospetti all'*imaging*. Le stazioni linfonodali più campionate sono state le stazioni 4R (paratracheale destra) e 7 (sottocarenale).

I pazienti coinvolti nello studio sono stati sottoposti a esame broncoscopico per una diagnosi iniziale in 37 casi e per la sola tipizzazione per progressione di malattia in 8 casi (Tab. 1).

Tabella 1 – Caratteristiche dei pazienti.

Pazienti	45
Età media	68,3
Sesso maschile	27 (60%)

Sesso femminile	18 (40%)
Campioni prelevati	62
Biopsie bronchiali	17 (27,4%)
Biopsie transbronchiali	14 (22,6%)
TBNA	27 (43,5%)
EBUS-TBNA	4 (6,4%)
Linfoadenopatie	20 (32,2%)
4R	9
7	8
11R	1
11L	1
2R	1
Lesioni	42 (67,8%)
Valutazione PD-L1	
Diagnosi iniziale	37 (82,2%)
Progressione di malattia	8 (17,8%)
Istotipo	
Adenocarcinoma	28 (45%)
Squamocellulare	14 (22,6%)
Atipie	11 (17,7%)
NSCLC	1 (1,6%)
Non adeguato	8 (12,9%)

Per quanto riguarda l'istotipo, la nostra casistica ha evidenziato 28 casi di adenocarcinoma polmonare, 14 casi di carcinoma squamocellulare, 1 caso di NSCLC-NOS, 11 casi di campioni in cui erano presenti elementi cellulari atipici ma non ulteriormente tipizzabili per la scarsità del materiale, e 8 casi di prelievo non adeguato.

Tutti i 62 campioni sono stati sottomessi per il test immunoistochimico su PD-L1. In 29 casi (46,8%) non è stato possibile valutare il marker o per esaurimento del materiale, o per assenza di cellularità nel materiale residuo o perché era presente nel campione un numero di cellule inferiore a quello richiesto dalle linee guida internazionali (minimo di 100 cellule neoplastiche).

I rimanenti 33 campioni (53,2%), al contrario, avevano un numero di cellule neoplastiche sufficienti per la valutazione immunoistochimica di PD-L1: tra questi 22 (66,6%) sono risultati positivi e 11 negativi (33,3%). Dei 22 casi positivi, in 15 il tasso di positività era compreso tra il 50% e il 100% di cellule neoplastiche; al contrario una positività compresa tra l'1% e il 49% si è osservata in 7 pazienti.

Andando a valutare separatamente i diversi tipi di prelievo, si può osservare che tra le 31 biopsie effettuate, in 20 casi è stata fatta diagnosi di adenocarcinoma polmonare, in 8 casi carcinoma squamocellulare, in 1 caso NSCLC-NOS, in 1 atipia. In quest'ultimo caso infatti non è stato possibile effettuare l'analisi immunoistochimica per l'esigua presenza di materiale. Un preparato inoltre non era adeguato.

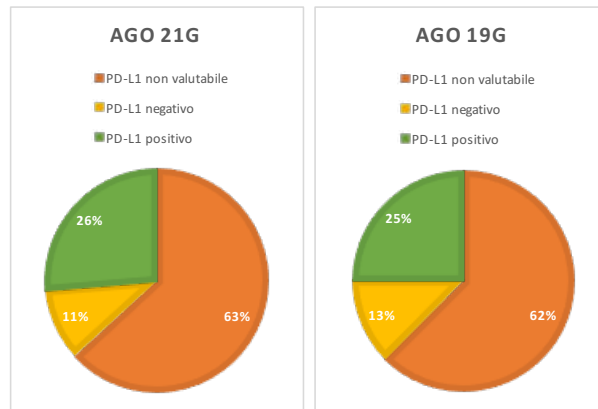
Non è stato possibile eseguire la colorazione per il PD-L1 in un totale di 10 biopsie (32,3%): in 2 casi perché nella sezione residua erano presenti un numero insufficiente di cellule tumorali, negli altri casi per assenza di cellularità nel materiale residuo. L'analisi immunoistochimica di PD-L1 è stata fatta in 21 campioni (67,7%): 8 (38%) erano negativi e 13 (62%) positivi. Dei preparati positivi in 8 il numero di cellule neoplastiche era compreso tra 50% e 100%, mentre in 5 il tasso di positività era compreso tra 1% e 49%.

Tra i 27 prelievi eseguiti con TBNA, 7 erano adenocarcinomi, 5 carcinomi squamocellulari, 8 preparati presentavano cellule atipiche, mentre in 7 casi il prelievo non era adeguato.

Il PD-L1 non si è potuto valutare in 17 preparati (63%), mentre tra i 10 valutabili (37%), 7 erano positivi (70%) e 3 (30%) negativi. Dei positivi, in 5 casi il tasso di positività era compreso tra 50% e 100%; in 2 casi il tasso di positività era compreso tra 1 e 49%.

Rispetto alle dimensioni dell'ago utilizzato, in 19 casi (70,4%) è stato utilizzato l'ago da 21G e in 8 casi (29,6%) l'ago da 19G. In 3 casi con l'ago da 19G è stato ottenuto materiale sufficiente per la colorazione immunoistochimica del PD-L1 (2 positivi, 1 negativo), mentre in 5 casi il campione non era sufficiente. In 12 casi non è stato possibile effettuare la colorazione su campioni prelevati con ago da 21G; in 7 casi il materiale era invece sufficiente per la colorazione (5 positivi, 2 negativi). L'analisi statistica non evidenzia una differenza statisticamente significativa tra i due tipi di ago utilizzati (*p-value* .974213) (Fig. 2).

Figura 2 – Valutazione di PD-L1 in campioni prelevati con aghi da TBNA da 21G e 19G.



Infine, sono stati eseguiti 4 EBUS-TBNA, 2 a livello della stazione sottocarenale (7), 1 a livello della stazione paratracheale destra (4R) e 1 a livello del surrene di destra. I prelievi hanno mostrato 1 adenocarcinoma, 1 carcinoma squamocellulare, e in 2 presenza di cellule atipiche. In 2 casi (50%) il PD-L1 era positivo nel 60% delle cellule neoplastiche; in 2 casi (50%) non era valutabile.

Riassumendo tra i campioni citologici il 38,7% era adeguato per la colorazione anti-PD-L1, mentre per le biopsie la percentuale è del 67,7% (*p-value* .021976): la differenza è quindi statisticamente significativa per $p < .05$.

Non è stato possibile effettuare il test immunoistochimico per PD-L1 in 1 caso per assenza di cellularità nel preparato, in 18 casi per esaurimento del materiale, in 8 casi perché il prelievo non era adeguato e in 2 casi perché il numero di cellule neoplastiche nel campione non era sufficiente.

In un caso, su entrambi i tipi di campione (biopsia e agoaspirato) è stata fatta la colorazione immunoistochimica e la positività era congruente.

In 3 pazienti la colorazione di PD-L1 è stata fatta su un altro tipo di prelievo, 1 caso su pezzo chirurgico e 2 su biopsie transtoraciche.

Nella figura 3 e in tabella 2 sono descritti graficamente i dati soprariportati riguardo la colorazione immunoistochimica nei campioni ottenuti dalle 3 diverse metodiche di prelievo; biopsia, TBNA, EBUS-TBNA.

Figura 3 – Valutazione di PD-L1 sui diversi campioni.

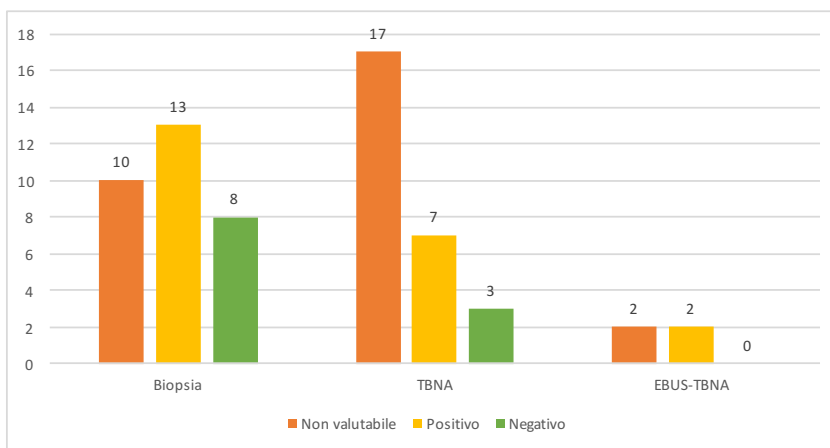


Tabella 2 – Analisi immunohistochemica di PD-L1 stratificata per tipo di campione.

Prelievo	Diagnosi					
	Adeguito	Non adeguato	PD-L1 valutabile	Adeno-carcinoma	Ca. squamocellulare	Altro
Citologico (31)	24 (77,4%)	7 (22,6%)	12 (38,7%)	8 (25,8%)	6 (19,4%)	10 (32,2%)
Biopsia (31)	30 (96,8%)	1 (3,2%)	21 (67,7%)	19 (61,3%)	8 (25,8%)	1 (3,22%)
Totale (62)	54 (87%)	8 (12,9%)	33 (53,2%)	27 (43,5%)	14 (22,6%)	11 (17,7%)

Analizzando la positività della colorazione anti-PD-L1, abbiamo osservato una maggiore positività nei campioni biotici (4%), rispetto ai campioni agoaspirati (29%). Tuttavia, queste associazioni non hanno fatto raggiungere la significatività statistica. Non si è osservata una differenza statisticamente significativa anche nelle altre variabili in esame (Tab. 3).

Tabella 3 – Confronto dei tassi di positività di PD-L1 nei campioni in esame.

Caratteristiche	Positività di PD-L1	P
Sesso		
Femmine (18)	7 (38,9%)	.711645
Maschi (27)	12 (44,4%)	
Prelievo		
Citologico (31)	9 (29%)	.122084
Biopsie (31)	13 (42%)	
Diagnosi		
Adenocarcinoma (28)	16 (57%)	.382193
Ca. Squamocellulare (14)	6 (42,9%)	
Età		
< 70 (22)	12 (54,5%)	.101647
> 70 (23)	7 (30,4%)	
Sito di prelievo		
Linfoadenopatie (20)	5 (25%)	.233819
Lesione (42)	17 (40,5%)	

4. Discussione

La recente introduzione nella pratica clinica di farmaci in grado di ripristinare l'attività immunitaria nei confronti dei tumori polmonari non a piccole cellule richiede la valutazione immunoistochimica dell'espressione del ligando PD-L1. In particolare, l'utilizzo di pembrolizumab in monoterapia in prima linea è approvato quando la percentuale di cellule neoplastiche PD-L1-positive è maggiore o uguale al 50%; mentre l'approvazione per la terapia in seconda linea prevede un'espressione immunoistochimica compresa tra l'1 e il 49%²².

È ben noto che il 70% circa dei pazienti con carcinoma del polmone non a piccole cellule è inoperabile al momento della diagnosi. Da ciò deriva che l'unico materiale di cui spesso disponiamo, sia a scopo diagnostico sia per lo studio dei biomarcatori predittivi, è rappresentato da piccoli frammenti biotici (biopsie bronchiali, transbronchiali) o da prelievi che per definizione sono citologici (EBUS-TBNA, TBNA e agobiopsie percutanee TC-guidate) sui quali spesso si devono comunque effettuare tutte le indagini necessarie per una corretta tipizzazione della neoplasia.

Ad oggi in letteratura sono disponibili ancora pochi dati sulla possibilità di effettuare la colorazione immunoistochimica per PD-L1 in campioni provenienti da biopsie transbronchiali o su piccole biopsie ottenute mediante esame broncoscopico. Tuttavia i pochi studi disponibili concordano sul fatto che sia possibile valutare e quantificare PD-L1 su entrambi i tipi di campione sopramenzionati.

Il nostro è uno studio che mira ad affiancarsi a quei lavori il cui scopo è stato valutare quindi l'adeguatezza dei campioni prelevati mediante TBNA ed EBUS-TBNA per l'analisi immunoistochimica, in particolare del PD-L1, rispetto a prelievi biotici. In secondo luogo abbiamo osservato quanto poteva influire l'utilizzo di aghi da TBNA di diverse dimensioni, 19G e 21G.

Nei 62 prelievi esaminati il materiale sufficiente per effettuare test immunoistochimici, in particolare la colorazione di PD-L1, era rappresentato dal 53,2% dei campioni totali.

I risultati inoltre mostrano che la biopsia (bronchiale e transbronchiale) presenta una maggior adeguatezza rispetto ai campioni ottenuti mediante TBNA ed EBUS-TBNA. Infatti la biopsia presentava materiale sufficiente per la colorazione immunoistochimica di PD-L1 in 67,7% dei casi, mentre nei campioni ottenuti da TBNA ed EBUS-TBNA insieme è stato possibile effettuare la colorazione nel 38,7% dei prelievi (*p-value* .021976). La positività di PD-L1 si è osservata nel 29% dei prelievi citologici e nel 42% dei prelievi biotici. Per quanto riguarda il sito di campionamento, il test immunoistochimico è risultato positivo nel 25% dei prelievi effettuati su linfonodi, e nel 40,5% dei prelievi fatti su lesione.

Per quanto riguarda l'obiettivo secondario, abbiamo visto che non ci sono differenze statisticamente significative nella resa diagnostica del campione tra i due tipi di ago utilizzati per la TBNA (*p* .974213). Utilizzando l'ago da 19G il prelievo non era sufficiente per i test immunoistochimici nel 62% dei casi, mentre con l'ago da 21G nel 63%. In accordo con lo studio di Stoy e collaboratori²¹, non è stata osservata alcuna differenza tra le diverse dimensioni dell'ago da TBNA per quanto riguarda l'adeguatezza per il test anti-PD-L1.

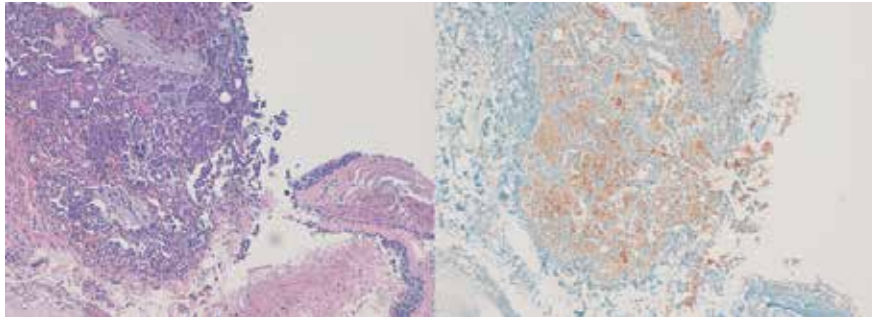
Interessante sarebbe anche andare ad indagare le altre possibili variabili che potrebbero influenzare la resa diagnostica e quindi anche la possibilità di effettuare test molecolari e immunoistochimici sul campione: numero di prese biotiche o di passaggi effettuati all'interno del linfonodo o della lesione bersaglio, modalità di allestimento del campione, ROSE ecc.

I limiti del presente studio sono il carattere retrospettivo e la piccola dimensione del campione esaminato. Inoltre, in quasi tutti i casi non è stato possibile effettuare un confronto tra campioni prelevati mediante procedure broncoscopiche e tumore primario. Da-

ti in letteratura infatti evidenziano che piccoli frammenti biotici possono non essere del tutto rappresentativi dell'intera neoplasia e mostrare quindi risultati divergenti riconducibili all'eterogenea immunoespressione di questo biomarcatore. L'eventualità di risultati falsi-negativi su materiale biotico da questo punto di vista potrebbe avere importanti implicazioni sulle eventuali decisioni clinico-terapeutiche.

In figura 4 è riportata una sezione biotica di un adenocarcinoma polmonare colorato con ematossilina ed eosina; accanto si può notare la colorazione immunoistochimica anti-PD-L1 con una positività superiore al 50%.

Figura 4 – Adenocarcinoma polmonare: a sinistra colorazione con EE; a destra colorazione immunoistochimica anti-PD-L1 (positività superiore al 50%).



Bibliografia

- 1 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.
- 2 Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. *et al.* (2009) Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 361 (10), 947-957.
- 3 Zhou C., Wu Y.L., Chen G. *et al.* (2011) Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* XII, 735-742.
- 4 Solomon B.J., Mok T., Kim D.W. *et al.* (2014) First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 371 (23), 2167-2177.
- 5 Halmos B., Powell C.A. (2011) Update in lung cancer and oncological disorders. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXXIV, 297-302.
- 6 Wang A., Wang H.Y., Liu Y. *et al.* (2015) The prognostic value of PD-L1 expression for non-small cell lung cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* XLI (4), 450-456.
- 7 Tsao M.S., Kerr K.M., Dacic S., Yatabe Y., Hirsch F.R. (2017) *IASLC atlas of PD-L1 immunohistochemistry testing in lung cancer*, <https://www.iaslc.org/sites/default/files/wysiwyg-assets/pd-l1_atlas_book_lo-res.pdf> (07/2019).
- 8 Tibaldi C., Lunghi A., Baldini E. (2017) Use of programmed cell death protein ligand 1 assay to predict the outcomes of non-small cell lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors. *World J Clin Oncol* VIII (4), 320-328.
- 9 Patel S.P., Kurzrock R. (2015) *PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy*. *Mol Cancer Ther* XIV (4), 847-856.

- 10 Chakravarti N., Prieto V.G. (2015) Predictive factors of activity of anti-programmed death1/programmed death ligand-1 drugs: immunohistochemistry analysis. *Transl Lung Cancer Res* IV, 743-751.
- 11 Patel S.P., Kurzrock R. (2015) PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* XIV (4), 847-856.
- 12 Chakravarti N., Prieto V.G. (2015) Predictive factors of activity of anti-programmed death1/programmed death ligand-1 drugs: immunohistochemistry analysis. *Transl Lung Cancer Res* IV, 743-751.
- 13 Pai-Scherf L., Blumenthal G.M., Li H. *et al.* (2017) FDA approval summary: pembrolizumab for treatment of metastatic non-small cell lung cancer: first-line therapy and beyond. *Oncologist* XXII (11), 1392-1399.
- 14 Garon E.B., Rizvi N.A., Hui R. *et al.* (2015) Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* CCCLXXII, 2018-2028.
- 15 Ettinger D.S., Wood D.E., Aisner D.L. (2017) Non-small cell lung cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* XV (4), 504-535.
- 16 Rivera M.P., Mehta A.C., Wahidi M.M. (2013) Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* CXLIII (suppl. 5), e142S-e165S.
- 17 Herth F., Becker H.D., Ernst A. (2004) Conventional vs endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a randomized trial. *Chest* CXXV, 322-325.
- 18 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, e211S-e2150.
- 19 Sakakibara R., Inamura K., Tambo Y. *et al.* (2017) EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PD-L1 expression in lung cancer. *Clin Lung Cancer* XVIII (5), 527-534.
- 20 Heymann J.J., Bulman W.A., Swinarski D. (2017) Programmed death-ligand 1 expression in non-small cell lung carcinoma: Comparison among cytology, small biopsy, and surgical resection specimens. *Cancer Cytopathol* CXXV (12), 896-907.
- 21 Stoy S.P., Rosen L., Mueller J., Murgu S. (2018) Programmed death-ligand 1 testing of lung cancer cytology specimens obtained with bronchoscopy. *Cancer* CXXVI (2), 122-128.
- 22 Ramamurthy C., Godwin J.L., Borghaei H. (2017) Immune checkpoint inhibitor therapy: what line of therapy and how to choose? *Curr Treat Options Oncol* XVIII (6), 33.

Efficacia e tollerabilità dell'EBUS-TBNA eseguito in sedazione cosciente con midazolam e meperidina

Roberto Piro, Carla Galeone, Giulia Patricelli, Lorenzo Agostini, Lorenzo Corbetta, Nicola Facciolongo*

I. Introduzione

L'agoaspirato transbronchiale con guida ecografica (EBUS-TBNA) è una metodica che, avvalendosi degli ultrasuoni, consente il campionamento sotto visione di noduli, masse o linfonodi a scopo diagnostico¹⁻³ o stadiativo⁴.

L'agobiopsia transbronchiale fu descritta per la prima volta nel 1949 da Eduardo Schieppati, che la effettuò in broncoscopia rigida su una massa mediastinica sottocarenale⁵. Perché fosse descritto tale campionamento in corso di broncoscopia flessibile bisogna attendere gli inizi degli anni '80, ad opera di Ko Pen Wang⁶⁻⁹. Nei primi anni '90 vennero prodotte delle sonde ecografiche radiali idonee all'introduzione nel canale operativo dei broncoscopi; a consentire la guida ecografica *in real time* degli agoaspirati sono state però, successivamente, la progettazione e la produzione di ecoendoscopi con sonda lineare sull'estremità distale dello strumento.

I.1 Strumenti

Le sonde disponibili in ecoendoscopia bronchiale (EBUS, Endobronchial Ultrasound) sono di due tipi: radiali e lineari. Le immagini ecografiche vengono emesse dal trasduttore, riflesse dal tessuto bersaglio e acquisite dalla sonda stessa, per la processazione e la visualizzazione¹⁰⁻¹¹.

La sonda radiale è una minisonda ecografica da 20 MHz (disponibile anche da 12 e 30 MHz) con un trasduttore rotante, che può essere inserita nel canale operativo di un broncoscopio flessibile. La sonda può essere ricoperta da un palloncino, gonfiabile con acqua. L'EBUS radiale genera delle immagini a 360°. La risoluzione dell'immagine ecografica è inferiore a 1 mm, con una profondità di 4-5 cm. L'utilizzo di *guide-sheath* (guaine guida da

* Roberto Piro, Carla Galeone, Lorenzo Agostini, Nicola Facciolongo, Pneumologia, Arcispedale Santa Maria Nuova-IRCCS di Reggio Emilia. Giulia Patricelli, Pneumologia, Ospedale Perrino di Brindisi. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

8-9 Fr) può essere di ausilio perché consente di guidare lo strumento di campionamento nel punto precedentemente identificato con la sonda ecografica.

La sonda lineare utilizzata in ecoendoscopia è integrata in un broncoscopio flessibile al fine di ottenere agoaspirati transbronchiali in tempo reale. L'EBUS lineare è stato introdotto in commercio nel 2004¹⁰ ed esistono attualmente in commercio ecoendoscopi prodotti principalmente da tre aziende. L'ecoendoscopio ha un diametro esterno di 6,3-6,9 mm, una lunghezza di 61,0-61,5, un canale operativo di 2,0-2,2 mm. La sonda ha un angolo ecografico di 50°-75° e una frequenza di 5-12 MHz che consente di raggiungere profondità fino a 12 cm. L'EBUS lineare ha un calibro maggiore rispetto al broncoscopio convenzionale, per cui l'intubazione del paziente avviene di norma per via orale anziché per via nasale. La punta dell'eco-endoscopio viene fatta aderire alla parete tracheobronchiale per visualizzare ecograficamente le strutture sottostanti. L'immagine può essere migliorata applicando un palloncino alla punta della sonda che, aumentando il contatto, riduce gli artefatti. Anche il doppler può essere utilizzato, in particolare per prevenire la puntura di vasi sanguigni vicini al bersaglio.

1.1.1 Aghi per TBNA

Esistono in commercio diversi aghi flessibili che possono essere utilizzati per l'esecuzione della EBUS-TBNA, con dimensione variabile dai 25 ai 19 Gauge. In tutti gli studi le varie tipologie di ago si sono dimostrate efficaci in quanto a resa diagnostica ed adeguatezza del campione; le linee guida *Chest* del 2016 lasciano alla discrezionalità dell'operatore la scelta dell'ago¹¹.

1.2 Stazioni linfonodali

Le stazioni linfonodali vengono descritte secondo le linee guida dell'Associazione Internazionale per lo Studio della Classificazione del Tumore del polmone (IASLC)^{12,13}. Con l'EBUS lineare è possibile campionare principalmente le stazioni linfonodali paratracheali (2 e 4), sottocarenali (7), ilari ed interlobari (10 e 11). La limitazione dell'EBUS nel raggiungere determinate sedi (stazioni linfonodali 5,8,9, nonché asse celiaco, fegato e ghiandola surrenale sinistra) può essere superata dall'EUS (Endoscopic UltraSound) o dall'EUS-B, ovvero dal campionamento transesofageo eseguito rispettivamente con ecogastroscopio o con ecobroncoscopio.

1.3 Tecnica di campionamento con sonda lineare

Dopo avere identificato la lesione, l'ago viene introdotto attraverso il canale operativo dell'ecoendoscopio, con la punta retracts all'interno della guaina. Quando l'estremità distale della guaina stessa è al di fuori del broncoscopio, l'ago può essere fissato e la punta può essere estratta. Dopo l'introduzione della punta nel *target*, può essere applicata una suzione (che risulta opzionale, in quanto il materiale può essere raccolto anche per capillarità) e l'ago viene sottoposto ad escursioni all'interno del bersaglio per effettuare il campionamento. Prima di rimuovere l'ago dall'ecoendoscopio, l'eventuale suzione viene arrestata. Il campione può poi essere posto su vetrini e in formalina (per un'analisi istologica). Dati di letteratura suggeriscono di effettuare almeno 3 passaggi nel linfonodo¹¹. Nonostante la valutazione citologica immediata in sala endoscopica (ROSE, Rapid On-Site

Evaluation) non sia un elemento imprescindibile, secondo alcuni studi può diminuire il numero dei campionamenti non diagnostici¹⁴.

L'ecoendoscopia permette di ottenere un campione di tessuto sufficiente per la diagnosi cito-istologica, inclusa la valutazione immunohistochimica¹⁵, e può evitare manovre più invasive (es. mediastinoscopia). La letteratura scientifica ha mostrato come la morfologia di un linfonodo sia correlata alla sua probabilità di coinvolgimento metastatico¹⁶. In particolare, sono elementi predittivi la forma (rotonda o ovalare), le dimensioni, i margini (distinti o indistinti), l'ecogeneità (omogenea o disomogenea) e i segni di necrosi (presenti o assenti).

1.4 Indicazioni

Le principali indicazioni dell'EBUS/TBNA¹⁷ sono:

- diagnosi di tumori e di altre malattie che coinvolgono il mediastino (es. sarcoidosi, tubercolosi);
- diagnosi di tumori che traggano rapporti con le vie aeree prossimali;
- stadiazione dei tumori polmonari.

In merito alla stadiazione delle neoplasie polmonari, la disponibilità dell'ecoendoscopia ne ha mutato l'approccio e il ruolo dell'EBUS/TBNA è diventato centrale. Considerata l'importanza di un'accurata stadiazione per definire la prognosi e il trattamento, lo studio del parametro N è elemento imprescindibile. Le metodiche di *imaging* come TC e PET, infatti, forniscono un sospetto¹⁸⁻²⁰ ma necessitano di essere integrate dallo studio citologico del tessuto²¹⁻²⁴. In tal senso, l'EBUS-TBNA ha mostrato un'accuratezza superiore all'agoaspirato transbronchiale tradizionale e può avere un'accuratezza simile a quella ottenuta dalla mediastinoscopia cervicale²⁵ considerata il *gold standard* per lo *staging* dei tumori polmonari. La sensibilità è di circa il 90%, la specificità del 100%.

1.5 Complicanze

Le complicanze riportate in letteratura, inclusi casi aneddotici, sono: lo pneumotorace, lo pneumomediastino, l'emomediastino, la batteriemia, il broncospasmo, la desaturazione, l'iperpiressia transitoria, la tosse transitoria e il sanguinamento nel sito dell'agoaspirato. L'insorgenza di complicanze durante l'EBUS-TBNA è comunque un evento infrequente. Una revisione sistematica condotta nel 2009, seppure su centri ben specializzati²⁶, ha mostrato un tasso di complicanze dello 0,15%, con un solo caso di pneumotorace sottoposto a drenaggio pleurico. Nel 2013, una *survey* condotta dalla Japan Society for Respiratory Endoscopy su Centri con diversi livelli di esperienza (7345 procedure analizzate) ha mostrato una percentuale di complicanze pari all'1,23%; tra queste, le più frequenti erano rappresentate da emorragia (55%) ed infezioni (18%)²⁷. Il numero e l'entità delle complicazioni risultano comunque inferiori a quelle registrate in corso di mediastinoscopia²⁸ o di altre metodiche diagnostiche broncoscopiche, tra cui la TBNA tradizionale²⁹, dimostrando la sicurezza dell'EBUS-TBNA.

1.6 Sedazione

Il disagio che può essere recato dall'esecuzione dell'esame³⁰ rende utile un grado più o meno approfondito di sedazione, che può avvenire su più livelli:

- sedazione lieve (ansiolisi);

- sedazione moderata (cosciente);
- sedazione profonda;
- anestesia generale.

I primi due livelli possono essere gestiti dall'endoscopista, mentre gli ultimi due richiedono di norma l'intervento dell'anestesista. La sedazione moderata è definita come una depressione del livello di coscienza indotta farmacologicamente, durante la quale i pazienti possono rispondere intenzionalmente ai comandi verbali; questa sedazione consente di mantenere una ventilazione spontanea. Solitamente si esegue con benzodiazepine (midazolam, diazepam) con eventuale associazione di oppiacei (tra cui il fentanyl).

La sedazione profonda induce uno stato più profondo di depressione del livello di coscienza, durante il quale i pazienti non possono essere facilmente risvegliati ma rispondono intenzionalmente a stimolazioni dolorose ripetute e, pur preservando la funzione cardiovascolare, possono avere una compromissione delle vie aeree e della ventilazione spontanea³¹. La scelta del tipo di sedazione da utilizzare durante l'EBUS-TBNA è importante per l'esecuzione dell'esame stesso^{32,33}.

I due studi che hanno confrontato la resa diagnostica dell'EBUS-TBNA in corso di sedazione moderata o profonda hanno raggiunto risultati contrastanti: Yarmus³⁴ ha riscontrato un beneficio statisticamente significativo nella sedazione profonda, mentre lo studio di Casal³⁵ non ha evidenziato differenze tra i due livelli di sedazione. Lo studio di Casal³⁵, così come quello condotto da Dal³⁶, hanno inoltre valutato il comfort e la soddisfazione del paziente e non hanno evidenziato differenze significative nei due gruppi.

Alla luce anche degli studi citati, le linee guida di *Chest* del 2016 sull'EBUS-TBNA¹¹ definiscono accettabili entrambi i livelli di sedazione (evidenza 2C).

I farmaci sedativi più usati in sala endoscopica sono i seguenti.

- Propofol^{37,38}: sedativo ipnotico a breve durata d'azione utilizzato per induzione e mantenimento dell'anestesia profonda. È un farmaco sicuro, che consente un rapido recupero post procedura, ma che deve essere utilizzato da personale specializzato. Può portare (1-2% dei casi) ad una depressione cardio-respiratoria, soprattutto in pazienti ipovolemici o anziani, e ad apnea. Produce amnesia retrograda ma non offre potere antidolorifico, quindi viene frequentemente associato a farmaci ad azione analgesica. La presenza di patologie renali o epatiche non influisce significativamente sul metabolismo. La profondità dell'effetto aumenta in modo dose dipendente.
- Ketamina³⁹: anestetico-analgesico che deve essere utilizzato da personale specializzato. Aumenta la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa e può provocare laringospasmo, aumento di secrezioni endobronchiali e risposte allucinogene.
- Fentanyl: oppiaceo sintetico con potenza analgesica 60 volte superiore a quella della morfina ed azione rapida (massimo effetto dopo 5-10 minuti) e dalla durata limitata (30-60 minuti). Offre buoni effetti anti-tussigeni, analgesici ed ansiolitici. I principali effetti collaterali sono rappresentati dalla depressione respiratoria (moderata-severa) e da nausea e vomito. Deve essere somministrata da personale esperto nel controllo delle vie aeree.
- Meperidina⁴⁰⁻⁴²: oppioide sintetico, con effetti analgesici, ipnotici e sedativi, e un'emivita di circa 2 ore. Il suo potere analgesico è nettamente inferiore rispetto a quello della morfina. Risulta utile in pre-anestesia per aumentare l'azione sedativa delle benzodiazepine, con cui ha azione sinergica; ha anche un'azione anti-tussigena. Può determinare una modesta depressione respiratoria, ipotensione e tachicardia ed è antagonizzato dal naloxone. Viene diffusamente utilizzato in endoscopia digestiva.

- Midazolam^{35,36}: benzodiazepina idrosolubile ipnotico-inducente a breve durata d'azione, indicata per la sedazione cosciente prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche. Produce un effetto ipnotico di moderata intensità ed è dotato anche di effetto ansiolitico, anticonvulsivante, miorilassante ed amnesico. L'aggiustamento del dosaggio è importante per ottenere in sicurezza il livello di sedazione desiderato in base alla necessità clinica, all'età e all'eventuale co-somministrazione di altri farmaci. La sedazione inizia dopo 2 minuti e il massimo effetto si ottiene dopo 5-10 minuti. L'antagonista è il flumazenil.

3. Scopo dello studio

Scopo dello studio è stata la valutazione dell'efficacia e della tollerabilità dell'agoaspirato transbronchiale (EBUS-TBNA) in sedazione cosciente con meperidina e midazolam, in termini di:

- completamento di un programma di campionamento linfonodale prefissato da un endoscopista previa valutazione di *imaging* radiologico (TC e/o PET);
- adeguatezza del campione, intesa come presenza di tessuto linfonodale, linfociti e/o materiale diagnostico (cellule neoplastiche o granulomi);
- soddisfazione del paziente al termine della procedura.

4. Materiali e metodi

Sono stati arruolati consecutivamente e prospetticamente tutti i soggetti sottoposti ad EBUS-TBNA presso la Struttura di Endoscopia Toracica dell'Azienda Ospedaliera Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia – IRCCS nel 2015. I criteri di inclusione e di esclusione sono riportati nella tabella 1.

Tabella 1 – Criteri di inclusione ed esclusione.

Criteri di inclusione
Età maggiore di 18 anni.
Pazienti in grado di intendere le informazioni dello studio e fornire autonomamente consenso alla partecipazione.
TC torace e/o PET nell'ultimo mese dalla manovra con evidenza di linfadenomegalie mediastiniche e/o neoformazioni ilari o paratracheali campionabili con EBUS-TBNA.
Criteri di esclusione
Età inferiore a 18 anni.
Gravidanza o allattamento.
Piastrinopenia (PLT < 50.000).
Tachicardia sopra-ventricolare.
Alcolismo acuto.
Acidosi diabetica.
Insufficienza renale severa.
Ipersensibilità al midazolam o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Per ogni paziente, l'endoscopista stilava un programma di campionamento con EBUS-TBNA, comprendente almeno due stazioni linfonodali campionabili.

Ogni paziente aderente allo studio, dopo la sottoscrizione del consenso informato veniva sottoposto all'esecuzione dell'EBUS-TBNA, sotto monitoraggio cardiorespiratorio e anestesia locale con lidocaina. La sedazione cosciente veniva effettuata con meperidina e midazolam per via endovenosa, come segue:

- dosaggio iniziale di meperidina pari a 15-50 mg (in relazione al peso del paziente) in bolo lento; boli successivi di 5-10 mg con un limite di ri-dosaggio di 25-30 mg, fino ad un dosaggio totale massimo di 1 mg/kg;
- dosaggio iniziale di 1-2 mg di midazolam in bolo lento, titolando la dose sull'effetto ottenuto (ptosi palpebrale, rallentamento dell'eloquio, rilassamento muscoli facciali); altri boli da 1-1,5 mg successivamente somministrati al fine di ottenere un'adeguata sedazione del paziente, considerando un dosaggio massimo di 0,15 mg/kg.

L'esame ecoendoscopico veniva eseguito per via orale (con l'ausilio di boccaglio) con broncoscopio BF-UC180F Olympus ed ago da 22 Gauge (NA 201SX-4022 Olympus). Alla valutazione ecografica delle sedi da campionare faceva seguito l'agoaspirato transbronchiale, con almeno 3 passaggi per ogni stazione del programma di campionamento. Il materiale raccolto veniva in parte strisciato su vetrini ed in parte fissato in formalina (*cell block*) per la successiva valutazione citologica. Al termine dell'indagine endoscopica il paziente veniva trattenuto in osservazione per almeno 1-2 ore.

4.1 Questionari per la soddisfazione del paziente

Circa un'ora dopo la procedura, ai pazienti veniva somministrato un questionario relativo al grado di soddisfazione (questionario di Likert), con le seguenti cinque risposte tra cui scegliere.

1. Non ripeterei assolutamente l'esame.
2. Forse non ripeterei l'esame.
3. Non so se ripeterei l'esame.
4. Forse ripeterei l'esame.
5. Ripeterei l'esame sicuramente.

5. Risultati

Sono stati esaminati un totale di 147 esami endoscopici, a pazienti le cui caratteristiche sono riportate in tabella 2.

Tabella 2 – Caratteristiche demografiche dei pazienti.

N. di Soggetti	147
Età (anni) – media (DS)	66,0 ± 12,2
Sesso (%)	
Maschi n. (%)	103 (70%)
Femmine n. (%)	44 (30%)
Peso (kg) – media (DS)	71,3 ± 13,7

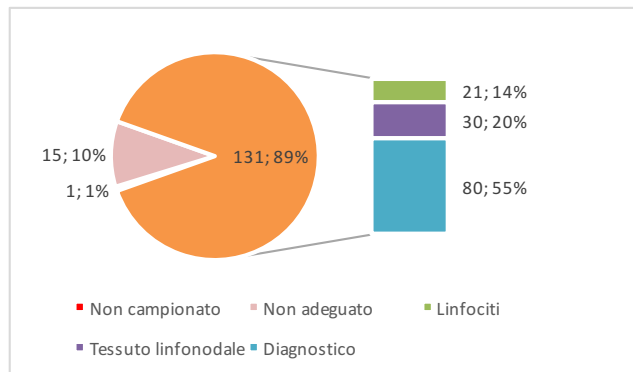
Le indicazioni all'esecuzione dell'EBUS-TBNA erano rappresentate da linfonodi di diametro maggiore di 1-1,5 cm (137/147 = 87%) oppure lesioni polmonari paratracheali o peribronchiali (T) di sospetta natura neoplastica (10/147 = 13%).

In 140 pazienti (95,2%) la procedura è stata portata a termine mentre nei restanti 7 casi (4,8%) è stata interrotta per il sopraggiungere di complicanze (desaturazione, crisi ipertensiva, tachicardia sinusale, grave agitazione psicomotoria) senza completare il programma di campionamento prefissato. La durata media della procedura è stata di 23,1 minuti. L'utilizzo medio del midazolam è stato di 4,3 mg (*range* 1-8 mg; DS 1,4), mentre quello della meperidina di 47,7 mg (*range* 20-80 mg; DS 13,0).

Le stazioni linfonodali principalmente campionate sono state la sottocarenale (75/146 = 51,4%) e la paratracheale inferiore destra (69/146 = 47,3%).

Dei 146 esami con campionamento, l'adeguatezza del prelievo (Fig. 1) è stata dell'89,7% (131): 80 esami (54,8%) sono risultati diagnostici, 51 (34,9%) contenevano adeguato materiale linfonodale mentre i restanti 15 (10,3%) erano prelievi inadeguati.

Figura 1 – Risultati dei prelievi.



Come mostrato nella tabella 3, al termine della procedura, il 91,8% dei pazienti (135) dichiarava che non esiterebbe a ripeterla mentre il 3,4% (5) non ne era certo. Solo un paziente (0,7%) affermava di non essere disponibile ad un nuovo analogo esame.

Tabella 3 – Complicanze.

Complicanze n. casi (%)	10 (6,8%)
Desaturazione	1
Agitazione psicomotoria	1
Picco ipertensivo	4
Tachiaritmia	3
Sanguinamento	1

La tabella 4 riporta le complicanze rilevate in relazione all'indagine endoscopica (complessivamente 10, pari a 6,8% degli esami). La necessità di ripetere l'esame con sedazione profonda con anestesista si è verificata in 2 casi (1,4%).

Tabella 4 – Complicanze rilevate in relazione all'indagine endoscopica.

Complicanze n. casi (%)	10 (6,8%)
Desaturazione	1
Agitazione psicomotoria	1
Picco ipertensivo	4
Tachiaritmia	3
Sanguinamento	1

6. Conclusioni

Stante la possibilità di eseguire l'EBUS-TBNA in anestesia generale oppure in sedazione cosciente¹⁷, su quest'ultima si sono concentrati studi negli ultimi anni^{35,45-47} con l'obiettivo di facilitare la pianificazione degli esami endoscopici, eseguirli senza la presenza dell'anestesista e ridurre i costi. L'unico studio randomizzato di confronto tra anestesia generale e sedazione cosciente³⁵ non ha mostrato differenze tra i due gruppi in termini di resa diagnostica, complicanze maggiori e tollerabilità per il paziente; tuttavia, anche in ragione delle dimensioni dello studio, gli stessi autori concludono auspicando ulteriori studi prospettici per confermare queste osservazioni. In quest'ottica, nel 2015 abbiamo condotto presso il nostro centro di Pneumologia Interventistica di terzo livello uno studio osservazionale prospettico su tutti i pazienti sottoposti a EBUS-TBNA in sedazione cosciente (con meperidina e midazolam).

Nei dati raccolti, il programma di campionamento linfonodale è stato completato nel 95,2% dei 147 pazienti esaminati. L'89,7% dei campioni è risultato adeguato, risultando superiore ad altri dati di letteratura⁴⁸ e dimostrando quindi come tale tecnica di sedazione consenta un efficace campionamento linfonodale. La percentuale di esami diagnostici, dato che risente della selezione dei pazienti, è risultata del 54,8% (61,1% se considerata in rapporto ai campionamenti adeguati) e pertanto in linea con la letteratura^{48,49}. Tali *performances* sono state raggiunte in assenza di assistenza citologica in sala (ROSE). La soddisfazione dei pazienti è da considerarsi un dato di interesse proprio perché, rinunciando all'anestesia generale in favore di una sedazione cosciente, una delle domande significative riguarda il comfort percepito; l'accettabilità a posteriori, sancita da apposito questionario, è risultata molto alta (97%) e sovrapponibile a quella di altri studi nei quali venivano utilizzati midazolam e fentanyl³⁵, con eventuale aggiunta di propofol⁵⁰.

In merito alle complicanze, abbiamo registrato una significativa desaturazione solo in un caso; al riguardo, merita di essere ricordato che il rischio di depressione respiratoria iatrogena, può essere gestito con la somministrazione di naloxone e/o flumazenil. Episodi di tachiaritmia si sono verificati in tre pazienti, sono stati di breve durata ed hanno avuto risoluzione spontanea. La complicanza più frequente è stata l'agitazione psicomotoria, verosimilmente dovuta ad effetto paradosso dei farmaci, che si è osservata in quattro pazienti.

La necessità di ripetere l'esame in presenza di anestesista si è avuta in soli due casi, nei quali al midazolam è stato aggiunto propofol.

Lo studio prospettico che abbiamo eseguito ha mostrato dunque che l'EBUS-TBNA eseguito in sedazione cosciente con meperidina e midazolam può essere un metodo efficace, ben tollerato e sicuro e, pertanto, tale esame non richiede necessariamente anestesia generale. La possibilità per l'endoscopista di eseguire in autonomia le procedure può risultare particolarmente vantaggiosa in quei contesti organizzativi in cui sia difficile avere un'assi-

stenza anestesiológica e in quei casi in cui l'indicazione all'EBUS-TBNA emerge estemporaneamente (es. riscontrando una negatività endoscopica in paziente con lesione polmonare che trae rapporti di vicinanza con le vie aeree). La sedazione cosciente con midazolam e meperidina, combinando le proprietà sedative e amnesiche della benzodiazepina con quelle antitussive ed analgesiche dell'oppioide, permette il controllo della tosse e dei movimenti del paziente e garantisce condizioni di lavoro favorevoli per il broncoscopista. L'esecuzione della procedura in assenza di un anestesista potrebbe inoltre ridurre i costi di gestione.

Bibliografia

- 1 Nakajima T., Yasufuku K., Yoshino I. (2013) Current status and perspective of EBUS-TBNA. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* LXI, 390-396.
- 2 Tournoy K., Rintoul R.C., van Meerbeeck J.P. *et al.* (2009) EBUS-TBNA for diagnosis of central parenchymal lung lesions not visible at routine bronchoscopy. *Lung Cancer* LXIII, 45-49.
- 3 Rivera M.P., Mehta A.C., Wahidi M.M. (2013) Establishing the diagnosis of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* CXLIII, e142S-e165S.
- 4 Kinsey C.M., Arenberg D.A. (2014) Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for non-small cell lung cancer staging. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXXIX, 640-649.
- 5 Schieppati E. (1949) Mediastinal puncture thru the tracheal carina. *Rev As Med Argent* LXIII, 497-499.
- 6 Wang K.P., Brower R., Haponik E.F. *et al.* (1938) Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest* LXXXIV, 571-576.
- 7 Wang K.P., Haponik E.F., Britt E.J. *et al.* (1984) Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest* LXXXVI, 819-823.
- 8 Wang K.P. (1985) Flexible transbronchial needle aspiration biopsy for histologic specimens. *Chest* LXXXVIII, 860-863.
- 9 Wang K.P., Fuenning C., Johns C.J. *et al.* (1989) Flexible transbronchial needle aspiration for the diagnosis of sarcoidosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* XCVIII, 298-300.
- 10 Yasufuku K., Chiyo M., Sekine Y. *et al.* (2004) Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of mediastinal and hilar lymph nodes. *Chest* CXXVI, 122-128.
- 11 Wahidi M.M., Herth F., Yasufuku K. *et al.* (2016) Technical aspects of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Chest guideline and expert panel report. *Chest* CXLIX (3), 816-835.
- 12 Xia Y., Ma Y., Arias S. *et al.* (2015) Utilization of the International Association for the Study of Lung Cancer and Wang's nodal map for the identification of mediastinum and hilar lymph nodes. *Thorac Cancer* VI, 464-468.
- 13 Kim J.H., van Beek E.J., Murchison J.T. *et al.* (2015) The international association for the study of lung cancer lymph node map: a radiologic atlas and review. *Tuberc Respir Dis* LXXVIII, 180-189.
- 14 Savoy A.D., Raimondo M., Woodward T.A. *et al.* (2007) Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists. *Gastrointest Endosc* LXV (7), 953-957.
- 15 Yasufuku K., Nakajima T., Fujiwara T. *et al.* (2011) Utility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in the diagnosis of mediastinal masses of unknown etiology. *Ann Thorac Surg* XCI (3), 831-836.

- 16 Fujiwara T., Yasufuku K., Nakajima T. *et al.* (2010) The utility of sonographic features during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for lymph node staging in patients with lung cancer: a standard endobronchial ultrasound image classification system. *Chest* CXXXVIII, 641-647.
- 17 Van der Heijden E.H., Casal R.F., Trisolini R. *et al.* (2014) Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. *Respiration* LXXXVIII (6), 500-517.
- 18 Spiro S.G., Porter J.C. (2002) Lung cancer-where are we today? Current advances in staging and nonsurgical treatment. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVI, 1166-1196.
- 19 Pieterman R.M., van Putten J.W.G., Meuzelaar J.J. *et al.* (2000) Preoperative staging of non-small cell lung cancer with positron emission tomography. *N Engl J Med* CCCXLIII, 254-261.
- 20 Okamoto H., Watanabe K., Nagatomo A. *et al.* (2002) Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* CXXI (5), 1498-1506.
- 21 Leschber G., Holinka G., Freitag L. *et al.* (2000) Mediastinoscopy in the staging of bronchial carcinoma-a critical assessment. *Pneumologie* LIV, 48-93.
- 22 Harrow E.M., Abi-Saleh W., Blum J. *et al.* (2000) The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* CLXI, 601-607.
- 23 LeBlanc J.K., Devereaux B.M., Imperiale T.F. *et al.* (2005) Endoscopic ultrasound in non-small cell lung cancer and negative mediastinum on computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* CLXXI, 177-182.
- 24 Larsen S.S., Krasnik M., Vilmann P. *et al.* (2002) Endoscopic ultrasound guided biopsy of mediastinal lesions has a major impact on patient management. *Thorax* LVII (2), 98-1034.
- 25 Ernst A., Anantham D., Eberhardt R. *et al.* (2008) Diagnosis of mediastinal adenopathy real time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus mediastinoscopy. *J Thorac Oncol* III (6), 577-582.
- 26 Varela-Lema L., Fernandez-Villar A., Ruano-Ravina A. (2009) Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Eur Respir J* XXXIII, 1156-1164.
- 27 Asano F., Aoe M., Ohsaki Y. *et al.* (2013) Complications associated with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a nationwide survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy. *Respir* XIV, 50.
- 28 Kramer H., Groen H.J. (2003) Current concepts in the mediastinal lymph node staging of non-small cell lung cancer. *Ann Surg* CCXXXVIII (2), 180-188.
- 29 Asano F., Aoe M., Ohsaki Y. *et al.* (2012) Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirology* XVII (3), 478-485.
- 30 Lechtzin N., Rubin H.R., White P. Jr. *et al.* (2002) Patient satisfaction with bronchoscopy. *Am J Respir Crit Care Med* CLXVI (10), 1326-1331.
- 31 Wahidi M.M., Jain P., Jantz M. *et al.* (2011) American College of Chest Physicians consensus statement on the use of topical anesthesia, analgesia, and sedation during flexible bronchoscopy in adult patients. *Chest* CXL (5), 1342-1350.
- 32 Sarkiss M., Kennedy M., Riedel B. *et al.* (2007) Anesthesia technique for endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration of mediastinal lymph node. *J Cardiothorac Vasc Anesth* XXI, 892-896.
- 33 Kennedy M.P., Shweihat Y., Sarkiss M. *et al.* (2008) Complete mediastinal and hilar lymph node staging of primary lung cancer by endobronchial ultrasound: moderate sedation or general anesthesia? *Chest* CXXIV (6), 1350-1351.

- 34 Yarmus L.B., Akulian J.A., Gilbert C. *et al.* (2013) Comparison of moderate versus deep sedation for endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration. *Ann Am Thorac Soc* X (2), 121-126.
- 35 Casal R.F., Lazarus D.R., Kuhl K. *et al.* (2015) Randomized trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration under general anesthesia versus moderate sedation. *Am J Respir Crit Care Med* CXCI (7), 796-803.
- 36 Dal T., Sazak H., Tunç M. *et al.* (2014) A comparison of ketamine-midazolam and ketamine-propofol combinations used for sedation in the endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a prospective, single-blind, randomized study. *J Thorac Dis* VI (6), 742-751.
- 37 Wang D., Chen C., Chen J. *et al.* (2013) The use of propofol as a sedative agent in gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *PLoS ONE* VIII, e53311.
- 38 Stolz D., Kurer G., Meyer A. *et al.* (2009) Propofol versus combined sedation in flexible bronchoscopy: a randomised non-inferiority trial. *Eur Respir J* XXXIV, 1024-1030.
- 39 Nejati A., Moharari R.S., Ashraf H. *et al.* (2011) Ketamine/propofol versus midazolam/fentanyl for procedural sedation and analgesia in the emergency department: a randomized, prospective, double-blind trial. *Acad Emerg Med* XVIII, 800-806.
- 40 Ando K., Ohkuni Y., Fukazawa M. *et al.* (2010) Sedation with meperidine for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *J Bronchology Interv Pulmonol* XVII (4), 329-333.
- 41 Diab F.H., King P.D., Barthel J.S. *et al.* (1996) Efficacy and safety of combined meperidine and midazolam for EGD sedation compared with midazolam alone. *Am J Gastroenterol* XCI, 1120-1125.
- 42 Società Italiana Endoscopia Digestiva (SIED) (2006) *Linee Guida per la sedazione in endoscopia digestiva*. Rev. Feb 2006.
- 43 Friedman A.G., Mulhern R.K., Fairclough D. *et al.* (1991) Midazolam premedication for pediatric bone marrow aspiration and lumbar puncture. *Med Pediatr Oncol* XIX, 499-504.
- 44 Williams T.J., Bowie P.E. (1999) Midazolam sedation to produce complete amnesia for bronchoscopy: 2 years' experience at a district general hospital. *Respir Med* XCIII, 361-365.
- 45 Ferrando J., Fernandez-Navamuel I., Centeno Clemente C. *et al.* (2014) Tolerance of the Endobronchial Ultrasound (EBUS) using five different sedation models. *Chest* CXLV (3_MeetingAbstracts), 492A.
- 46 Goyal G., Pisani M.A., Murphy T.E. *et al.* (2014) Advanced diagnostic bronchoscopy using conscious sedation and the laryngeal nerve block: tolerability, thoroughness, and diagnostic yield. *Lung* CXCII (6), 905-913.
- 47 Dhooria S., Sehgal I.S., Gupta N. *et al.* (2017) Diagnostic yield and complications of EBUS-TBNA performed under bronchoscopist-directed conscious sedation: single center experience of 1004 subjects. *J Bronchology Interv Pulmonol* XXIV (1), 7-14.
- 48 Jernlås B., Nyberger H., Ek L. *et al.* (2012) Diagnostic yield and efficacy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal lymphadenopathy. *Clin Respir J* VI, 88-95.
- 49 Ost D.E., Ernst A., Lei X. *et al.* (2011) Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Results of the AQuiRE bronchoscopy registry. *Chest* CXL (6), 1557-1566.
- 50 Steinfort D.P., Irving L.B. (2010) Patient satisfaction during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration performed under conscious sedation. *Respiratory Care* LV (6), 702-706.

Double guidance (ultrasound-video) percutaneous tracheostomy in ICU for adult patients: a safe approach to reduce complications and save costs in routine procedures

Roberto Sabatini, Maurizio Gericitano, Filippo Calimici*

I. Introduction

Percutaneous tracheostomy (PT) is widely used nowadays instead of surgical approach in Intensive Care Unit (ICU), increasing over the last 20-25 years. Most are routinely performed bedside in intubated patients, as an easy and low risk performance.

Complications¹ are often classified into immediate, early and late (Table 1), despite etiology instead of onset time could be a better criterion to define, predict and avoid risks when possible.

Long term follow up in outpatients detects late complications several weeks or months after ICU discharge. According to late symptoms, they are managed by such other specialists but physicians who have performed, so risk factors as well technical mistakes hardly could be correlated. Immediate complications onset is often due to technical mistakes including lack of anatomical knowledge, technical skill etc. in other words poor training, as well as patients co-morbidity.

Table 1– Onset time-Complications of PT. [Modified from Batuwitige2].

Immediate	Early	Late
Bleeding	Bleeding	Infection
Hypoxia	Hypoxia	TT Displacement
Tracheal ring fracture	Pneumomediastinum	Voice changes
Pneumomediastinum	TT Displacement	Tracheal stenosis
Tracheal wall damage	Pneumothorax	Persistent stoma
TT displacement	Infection	Dysphagia
Pneumothorax		Irregular scar
Laryngeal nerve injury		Tracheomalacia
		Tracheo-oesophageal fistula

* Roberto Sabatini e Maurizio Gericitano, San Giovanni Hospital – Anaesthesiology Department and ICU (Rome). Filippo Calimici, La Sapienza University – Anaesthesiology and ICU (Rome).

Etiology based classification reports the same events above described according to local or multicentric reviews. On the other hand, being the PT relatively easy and safe, statistical analysis concerning complications needs a large number of reports³.

2. Aim of the study

UltraSound (US) and Fiber-Optic Bronchoscopy (FOB) are both considered useful for enhancing safety and ensure a good performance PT-related, but their role is weakly established by randomized studies.

No comparison between Fiber-Optic Bronchoscopy Guided Percutaneous Tracheostomy (FOBG-PT) and UltraSound Guided Percutaneous Tracheostomy (USG-PT) is our target, whereas a combination of both techniques would be purposed to enhance safety and save resources. Hence we suggest a double – check US-VIDEO approach to minimize risks of instrumental damages (FOB) and lack of high level technical skills.

3. Risk/benefit ratio evaluation of FOB-PT

The PT technique consists of several steps to be quickly performed because of the peculiarity of the patients themselves undergoing this procedure: vital organs failure, long term intubation, need for mechanical positive pressure ventilation to manage PaO₂/O₂ ratio and O₂/CO₂ exchange, hemodynamic imbalance, drugs affecting blood coagulation properties etc.

According to each different method some steps are mandatory to follow an established pathway:

1. Orthogonal needle puncture (through the skin to the internal trachea)
2. Needle orienteering and positioning,
3. Guidewire downwards progression,
4. Skin and underneath tissue dilation,
5. Sight inserting and positioning of the cannula.

The aim of a safe performance should not avoid such instrumental check before the mandatory X-rays confirmation. FOB supervision should be requested in some of the mentioned steps, US pre-assessment in landmarks pointing and skin puncture guiding as well as post-procedure check.

Is the FOB visual check ever needed? No randomized studies are available. Many authors reported useful but not mandatory concerns, despite a significant clinical evidence of fewer troubles during the procedure and less risk of late complications.

Concerning FOB repairs/exams ratio charges, most agree to define as preventable all damages due to improper handling. In other words, preventable are human mistakes, while unpreventable are mechanical or unexplained failures.

Following our purpose, predictable and non-predictable factors evaluation^{4,5} could be more useful in an attempt to analyze risk factors hence ameliorate performance safety (Table 2).

Table 2 – Predictability of most frequent types of damage.

Unpredictable	Predictable
Impaired angle control	Damaged inner channel
Frozen distal tip	Failure to place ET cap

Broken control arm wire	Bites (patient) and twisting (operator)
Worn external sheath	Damage by carrying (case lid, incidental crash)
Optical impairment (fibers, lenses)	Improper rinse and washing system
	Tearing external sheath (ET mismatching, teeth)

Legend
ET = Endotracheal Tube

Despite the operative channel and the external rubber coat sheath are reasonable subject to accidental direct damage, theoretically preventable, even those localized at the distal tip coat should be also included in that group when overbending stress of the distal section occurs, therefore attributed to improper handling. Furthermore bites by the patients either carrying case lid displacements as well as shipping procedure accidents should be avoided, hence preventable.

At a glance, a FOB could be divided into three sections proceeding downwards:

1. Body,
2. Cord,
3. Tip.

Just the flexible tube is pulled down into the airways: it consists of cord and tip. Its surface is covered outside by polyurethane but the tip, black rubber covered to enhance its flexibility.

In terms of FOB ‘weak points’ most of the damages were found involving as much as:

- Bending system,
- Fiber optic bundles,
- Cover sheath,
- Operative channel

with a relative prevalence⁴, referring to our purpose, of the first one due to a double factor (forced bending exposes the distal cover sheath to higher risk of tearing) and poor significance, of the last one, despite data in ICU are not easy to acquire.

The distal bending portion of a FOB, connected by a metal wire to the proximal manual lever consists of a proximal tract covered by polyurethane and a tip wrapped by a thin rubber membrane to enhance flexibility.

The fiber optic bundles are thousands of densely packed flexible glass fibers, with a lens system to enhance the quality of vision during the examination.

The operative channel is a multiuse way of performing biopsies, flushing, suctioning.

The FOB cover rubber could be affected by many factors with wearing and tearing.

All of them are considered possible target of improper handling, included in the predictable factors of failure. Scheduled training and awareness of staff to manage instruments with strict adherence to the recommended correct procedures are considered the right ways to ameliorate the performance and save materials.

Concerning the technical approach to the PT, this study focused on the right procedure sequence as explained above, such as the needle point of insertion, its angle of progression with respect to the underlie structures, the overall soft tissues impact etc. referring to a double instrumental check to reduce mistakes and complications.

FOB guidance⁶ seems to reduce tracheal injuries (posterior wall tearing, ring rupture) by wrong blind management as well as tracheostomy tube (TT) misposition (too cranial, seldom

too deep) both considered risk factors for the most common late complication, such as tracheal stenosis. It consists of a secondary slow narrowing of the tracheal lumen, commonly at the level of the stoma or the suprastomal space below the vocal cords plane, less frequently at the site of the tube's distal tip or where the overinflated cuff rubs the internal mucosa.

Despite patients' poor conditions in ICU are a variable and nearly unpredictable risk factor, multifactorial sources of damage are concerned to develop stenosis according to its tracheal localization, as described above, but just for suprastomal lesions such relationship with the PT has been often reported due to wrong and forced progression of the guidewire tearing the posterior tracheal wall⁷.

For other localizations different pathways have been supposed. At the level of the stoma, for instance, direct injury appears linked to dilator misuse followed by ring fracture, while similar stenosis can appear long-term related to prolonged ET, infections, TT poor matching for tight fitting of an oversized cannula, or excessive patient's motion etc. Concerning some less frequent localizations of stenosis, infrastomal ischemia due to overinflated cuff leads to chronic mucosal injury while at the tip of the TT we can observe two different pathological events: backwards stressing motion of a small length TT (e.g. neck soft tissues thickness enhanced in obese) prone to oesophageal fistulization, or forwards deep protrusion of a TT placed too low with tracheo-innominate artery lesion and high mortality rate reported.

Under visual check the ET tube can be adjusted in the desired position with airway (AW) management easier, the guidewire progression checked as long as necessary after needle correct insertion, the TT placement verified, the pulmonary tree cleaning assured and so on. Hence we also agree to perform the PT procedure under direct FOB visual control, but warning about risk of misuse leading to instrument damage.

In facts, while cost/benefit seems very low, evidence in statistics warns from risk of bronchoscope damage causing enhancement of costs to repair when possible and/or worth.

Not many reports are available worldwide, all of them referring to routinely Bronchoscopy Department activity, seldom to FOB-PT in ICU. Reasons could be found in poor damage claim by operators due to delay in recognizing, fear of charges, lack of survey programs etc. Furthermore data are not comparable with respect to ICUs among them, as requests could be enhanced by availability and not just for clinical reasons. Acquire comparative reports according to different costs in different currencies, repair pathways, operative/diagnostic procedures ratio etc. is not even easy.

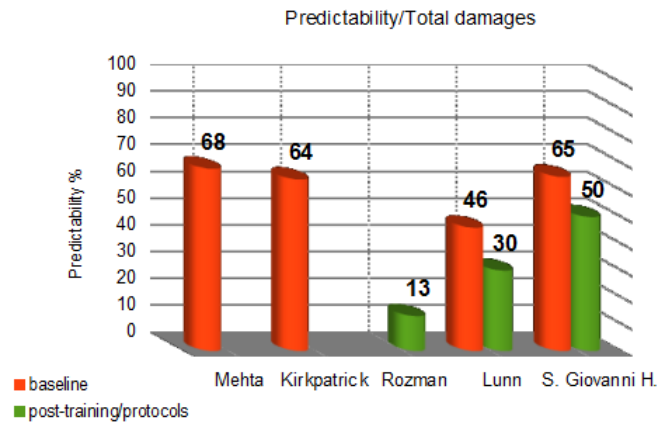
Statistics confirm the high economic impact in case of accident. Puncture of the bronchoscope probe is the most predictable event followed by others such as mistakes in instrument managing (wrong position misuse, useless wondering, optical fibers and probe overstretching due to lack of sliding and/or ET tube/probe mismatching) leading to high variable charges.

Disposable bronchoscope are not worldwide available, anyway costs are relevant and their availability subject to waving of supplies and facing with resources balance trials.

4. Predictable versus non-predictable factors of FOB damaging analysis

From a cost/safety reducing ratio point of view, causes should be shared into predictable, operator and/or technique depending as well as from maintenance (rinse, sterilizing, shipping procedure) and non-predictable, due to casualty, sometimes with a third slice of non-determined. Most of damages are attributed to preventable factors, with variable percentage (Fig. 1).

Figure 1 – Damage classification of FOB.



According to Kirkpatrick MB (1992)⁸ most of damages (64%) were attributed to preventable factors with 1% repairs/exams ratio, while Mehta⁵ since 1990 reported as high as 69% with a similar percentage of accidents, consisting of approximately 87% of the financial load for their repairs (Fig. 2).

Roznan (2009) reported a lower percentage (< 13%) of preventable damage with 0.7% repairs/exams and few charges (5.25 € per procedure) as well as related cost (< 51%) due to the educational program followed in the Golnik University Clinic Teaching Unit located in Slovenia⁴.

Mehta indicated charges as much as 23 €/procedure, while Lunn⁹ reported 51 € cut to roughly 8 €/procedure after staff training improvement slightly higher than 5.25 € reported by Roznan, but enhancing his gain in terms of repair interventions (0.62 vs 2.74%).

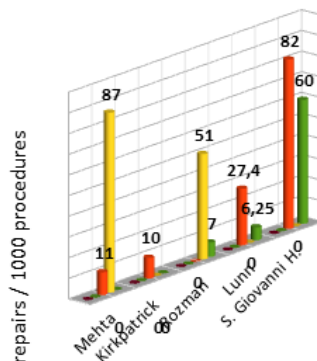
In our experience (San Giovanni Hospital in Rome, Italy) a recent general review of FOB procedures (one year between 2016-2017) comparing a six month term after staff training following to an analogue term of six month of routine activity shows how calls for technical interventions decreased from 21 to 12 repairs (8.2 vs 6%), with a gain of > 26% in lower percentage referred to the whole amount. The relatively high percentage of repairs could be explained with a wide availability of aged instruments, despite that we observed 65% of preventable/total damages before and 50% after training.

Focusing on the ICU we observed a significant unexpected lower technical interventions/exams (5%) in comparison with the overall Hospital statistics, perhaps due to different target use and new equipment available at that time. All data are sensitively higher of those reported above^{4,5,8,9} but preventable/total accidents ratio in our ICU settled around 66% after proper training (over the same term 2016-2017), despite not easy to compare with others due to relatively poor anaesthesiology-intensive care activity and lack of data worldwide published (fig 2)

5. Use and misuse of fob in PT procedures

Many factors could play a role in bronchoscope wasting during PT, most of them are under evaluation.

Figure 2 – FOB repairs/tot procedures.



5.1 Educational training

Specific training is requested for operative bronchoscopy, but intensivists usually are prone to improve ‘in the field’ by themselves without any workout pathway. Aid from a specialist in operative pulmonology is not requested everywhere, due both to ‘go-it alone’ intent as well as to low supply in public hospitals.

Poor instrumental performance due to non-trained staff leads to overbending, twisting and stressful movements with glass fiber optical system suffering, while lack of care in inserting could lead to objective lens fracture.

As described below, in an attempt to enlarge the angle of view at the tip, instead of better positioning, overbending against resistance often occurs despite the folding capacity of the instruments is 130-180° ranging as larger axis range, reaching 210° in some models!

5.2 Procedure technical mistakes

How can be reduced the most common risk factor of accidental puncturing of the rubber cover sheath during a video-guided PT? Of course we should consider the complex scenario in whom the procedure takes place.

Most patients are affected by cardio-pulmonary and/or cerebral function failure, and require mechanical ventilation (MV) by ET whom displacement, often necessary for anatomical and technical reasons, leads to such ventilation mismatching. Pulling on the ET is just routinely performed to avoid needle progression impaction and enlarge the FOB visual field: despite common view angle ranging 120-140°, many operators experience lack of visual control by the FOB with tunnel-similar view when the tip of the instrument is overpulled upwards, risk of puncture when downwards. Inside an ET the bending facility is not easy to apply. Whenever direct puncture would have been avoided, there is a certain risk to cross over the steel tip of the needle not completely inserted, still stuck in the tracheal wall, covered by mucus to seem almost translucent when dazzled by the FOB light. Loosing time searching, wondering up and down, delaying the procedure in critical patients can lead to scaring the external rubber membrane by the hidden tip of the needle, even worse asking the operator to re-puncture with risks enhanced.

Furthermore low skill is an additional risk factor enhanced by stressful conditions, leading to accidental extubation, poor ventilation, uncoordinated movements, overtime performance etc.

5.3 Et/fob diameter mismatching

This is a typical event due to a combination of poor organization and low skill. Whatever happens, suddenly change in FOB size is recommended, according to availability. On the other hand, changing the tube before the PT could lead to additional troubles such as difficult AW management, respiratory distress, drug overdose to be administered and so on.

Such previous evaluation of this factor should be done to avoid forcing as well as attempts to pull down the FOB against high resistance in sliding, risk of mispositioning, slowing procedure etc.

Despite a lubricant gel is always used to get the internal surface of the ET (in PVC) prone to let the FOB easily slide inside during the whole procedure, it would result impossible and dangerous. Adult FOB distal end diameter ranges 3.8-6.3 mm, while ET are more variable according to different factors (age, Body Mass Index, difficult airway management, neck mass or trauma etc.) and matching with patients' own tracheal diameter. The internal diameter of the tube is side-marked with Internal Diameter (ID) in millimeters, and at least 1.5 mm of difference between the ID and the distal end diameter of the FOB is requested to ensure a good sliding, furthermore progressive decreasing in both diameters (pediatric patients) relatively reduces the difference requested.

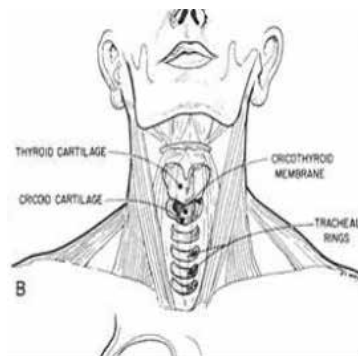
In an attempt to evaluate matching bedside, as in emergency, the ID at a glance could be detected on the tube cuff surface, better cleared when correctly inflated (just for some models of ET).

6. Ultrasound guidance PT concerns

6.1 Landmarks assessment

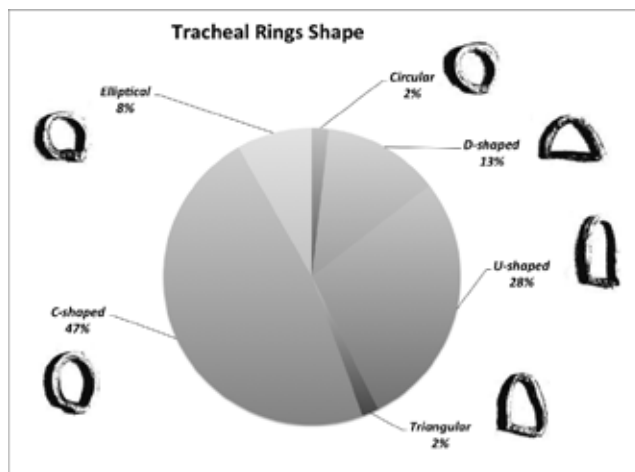
With its length of 10-15 cm, 2-2.7 cm of Outer Diameter (OD) and 1.2-1.8 cm of ID, the adult's trachea is an elastic 'tube' running from the inferior rim of the larynx, vertically downwards, slightly deeper and rightwards deviated at its bottom. It is situated in the anterior region of the neck with at least its first half, while the remainder sunk into the rib cage, in the middle area of the mediastinum. The upper half of its length, including the first 4-5 rings, with individually gender-variability in number (18-22), thickness (< 0.2 cm), width (0.3-0.5 cm), cross-sectional area ($\text{♂} \leq 2.8 \text{ cm}^2$, $\text{♀} \geq 1.8 \text{ cm}^2$) and shape represents the target of choice for the PT, usually pointing to the second/third interspace annular ligament (Fig. 3).

Figure 3 – Anatomical landmarks.



Anatomical variations¹⁰ in length, width or ring-shape (Fig. 4), often due to gender (C-shaped relatively prevalent in women while U-shaped in males, transectional area 40% less in women) age (U-shaped frequently found in elderly males) or chronic disease (COPD) could affect the landmarks detecting, as well as tracheal congenital abnormalities (duplication, abnormal communications or fistulas with other organs, diverticles, hypoplasia, tracheomegalia etc.).

Figure 4 Anatomical variations of the trachea.



Furthermore patients submitted to MV have a sensible enlargements of AW size depending on insufflation pressure and PEEP degree applied.

Neck pathologies as pre-tracheal enhanced soft tissue thickness (obesity, inflammations) or deformities (neoplastic mass, muscular diseases, prior neck radiotherapy, surgery or trauma with forced stiffness) leading to tracheal misposition would really change a routine procedure into difficult or impossible. Pre-PT US exploring would be useful to assess the distance between the skin and the tracheal anterior wall, as well as its diameter in order to choose a correct tracheostomy size tube.

On the other hand FOB guidance is not 100% sure in exactly midline assessment, not only for lack of skill either stressful conditions but sometimes poor optical evaluation can occur even affecting the guidewire downstream sliding check.

Some authors¹¹ reported as more accurate and easier tracheal puncture when US probe is real time used instead of other landmarks (underneath FOB lighting, manual research with or without ink marking). In their works accuracy means maximal deviation as much as $< 30^\circ$ from the midline ranging between the first and the fourth tracheal ring, while a successfully first attempt leads to a faster and less invasive procedure. They reported that an appropriate longitudinal puncture would avoid secondary complications due to a paratracheal forced guidewire progression: following lateral insertion, bending of the guidewire can occur with subsequent eccentric dilation, stressing force applied over the posterior tracheal wall with a consistent risk of displacement, mucosal abrasive damage with acute/delayed perforation or chronic inflammatory response leading to late supraglottal stenosis¹.

US guidance would be able to prevent tracheal ring rupture due to wrong needle insertion, pointed to be a strong potential risk factor of stenosis by granulation tissue forming,

the most common late complication of the PT^{12,13}. Optical check while the guidewire sliding downwards is possible after needle insertion, as easy way as for US guided vascular access performed in ICU, despite FOB optical check could result faster and sure at a glance.

Less frequent despite threatening complication, late bleeding, is described as consequence of prior no accurate landmarks assessment, with tracheostomy tube localized too laterally or too caudally prone to erode vessels.

No randomized data are available to define exactly the impact role of all this factors in developing late complications, but many reports¹⁰ highlight how is important to perform a correct procedure in terms of midline approach to insert the needle, as well as its correct longitudinal insertion followed by slight tilting to get easy the guidewire to slide downwards without forcing the underlying structures.

6.2 Vascular abnormalities

Frequently small aberrant vessels are found crossing the pre-tracheal space. Early bleeding complication due to accidental puncture of one of these vessels should be avoided in patients under anticoagulant drugs therapy and/or haemodynamic imbalance, as well as suffering from respiratory failure when a fast and sure performance would be crucial. Most are not significant in terms of blood loss either of circulatory effects, but the operator direct vision could be affected and the PT delayed. Avoiding the thyroid isthmus sometimes results difficult, despite the bottom limit of the third ring seems quite sure.

PT-related hemorrhage is reported as the first cause of death during the procedure followed by airways control loss. Pre-PT US exploring would be purposed not only for aberrant vasculature but for thyroid gland size assessment, source of bleeding in case of intraglandular puncture as well¹⁴.

6.3 Pneumothorax diagnosis

Ranked as the second/third among immediate complications, it can be detected soon by portable US appliance. X-rays detecting can be slower 3-4 folder in comparison and less sensitive, despite mandatory. Subcutaneous emphysema, lower percentage of recurrence, could be as dangerous as the former, both displayed by US and X-rays, with different timing but nearly similar mechanisms (needle misplacement).

6.4 Us skill and instrumental availability in ICU

With respect to FOB, Intensivists¹⁵ have become more skilled with this technique for many reasons: hard to damage in a PT performance but for accident or crash, no danger for patients even for delay or misuse, simple use at a baseline level and easy for anybody to attend educational programs, usually ready available even in pocket size hence to date considered mandatory for certain procedures (central venous cannulation, thoracentesis, inferior Vena Cava fill rating etc.)

7. Methods

We enrolled 30 patients, 65 mean aged, random both in the post-surgical as well as general ICU in the S. Giovanni H. in Rome - Italy, scheduled to undergo bedside PT between 2014-2017, ET and MV for all of them > 7 days. Exclusion criteria were: serious anatomical

problems (neck, face or cervical region anatomical major dysmorfism for burning, major trauma, neoplastic mass etc.), age < 18, previous cervical organs major surgery. The techniques of choice for the PT were Fantoni (20%), Ciaglia Blue Rhino (17%) and PercuTwist (63%) based on availability and random applied.

FOB and Video-FOB of different size available at the moment, matching with ET tubes, were the equipment used as well as it happened for US machinery, with a linear array probe wrapped in a sterile sheath. US axial real-time imaging of the trachea, instead of sagittal view, was preferred as the airway is full clear in the midline due to its hyper-echogenicity within the air-filled lumen. The thyroid gland, the cricoid cartilage as well as the tracheal rings and vasculature were also identified to point out the needle path up to the midline of the anterior side of the trachea in an attempt to target without impairment.

The space between the second and the third ring was the first choice, because the recommended borderline is fixed below the first and above the fifth tracheal ring.

The whole procedures were entirely performed by experienced intensivists, including FOB and US applications, under different but widely applied general anaesthesia management. Safety and efficacy data, in terms of complications and number of puncture attempts required, were collected. Asterisks marked the events defined as 'major complications', such as requiring medical or surgical treatment outbound the PT and potentially life threatening. The average time for the complete procedure, as much as 12 minutes, was not included as a performance index. Step by step the sequence purposed and applied while performing the procedure:

1. Initial sonographic examination of cervical region anatomy,
2. FOB-ET adjustment,
3. US-guided needle puncture,
4. FOB check after puncture,
5. Guidewire downwards progression under continuous FOB supervision,
6. Tissue dilation under continuous FOB supervision,
7. Insertion and positioning of the cannula,
8. FOB check,
9. US pulmonary check.

8. Results

Despite 30 procedures are not a large statistical reference, we do think that our preliminary data (Table 3) show how our PT procedures became safer at least for theoretical concerns.

The analysis of the recorded complications roughly reproduce most findings available in wider studies, since that we found a great discordance and variability among them.

Table 3 – Number of complications.

Patients (mean age: 65) n. 30	n.	%
Procedural complications/tot procedures	5	16.6
Major complications/tot procedures	1	3.3
Major complications/tot complications	1	20
Minor bleeding (no treatment)/tot procedures	2	6.6
Major bleeding (requiring treatment)	-	-
Pneumothorax/tot procedures	1	3.3
Tracheal or Oesophageal injury	-	-

Re-attempt for accidental decannulation	-	-
Re-attempt for mispositioning/tot procedures	1	3.3
Notable haemodynamic instability	-	-
Notable desaturation/tot procedures	1	3.3
Severe haemodynamic instability	-	-
Severe desaturation	-	-
Death	-	-
Technical impairment	-	-
> 1 puncturing attempt/tot procedures	3	10
> 2 puncturing attempt	-	-
FOB damage	-	-

We have distinguished between ‘major’ and ‘minor’ complications, in an attempt to strictly highlight the life threatening events instead of them considered not requiring change of strategies either medical/surgical treatment. We have also reviewed literature regarding the largest case-studies.

Kost *et al.* published a prospective evaluation of 500 patients undergoing PT in ICU: the overall complication rate was 9.2% and the two most common complications were oxygen desaturation (2.8%) and bleeding (2.4%) within perioperative period³.

A UK wide survey program between 1985-2003 for PT showed total lethal cases having occurred in 1.7% among them 31% referred as peri-procedural¹⁶. Deaths were reported due to bleeding as more frequent complication (38%) followed by airways related (30%) but raising (> 55%) when tracheal wall injury, bronchospasm and pneumothorax were included in that group. In that long term multicentric statistics shows a low risk of lethal complications, but 1 out of 3 of total deaths occurred during the operative procedure. Even in the ICUs the major problems appeared due to bleeding and airways control loss, with different graduation reported in wide range: minor (5-40%) and major (1-25%).

We experienced a peri-procedural 13-14% of minor and 3-4% of major side events, with an overall complications rate of 16-17%. In comparison with the UK wide survey program concerning immediate and early life threatening accidents, with evidence of 1 out of 3 lethal events strictly attributed to the operative procedure, we found just one potentially life threatening complication (pneumothorax) out of 30 cases (3.3% *versus* 1.6% recently reported¹). On the other hand we remark that patient, affected by COPD, had suffered from spontaneous pneumothorax few days before, so the adverse event scheduled was attributed to overinflation during manual ventilation rather than such tracheal puncture failure, anyway it required a chest tube positioning but ended without notable consequences. Even the related desaturation was classified not remarkable since that reverted by the lung drainage immediately.

Finally our instruments (FOB and US device) didn’t suffer from damages, hence no repair was necessary but ordinary maintenance.

In an attempt to reduce risks and improve the procedure, we focused on these aspects, despite patient/operative risk ratio is often balancing in a unpredictable matter, and statistics are interesting more for itself than for improving knowledge and above all lower complications either economic impact.

Therefore the combined technique ultrasound-video percutaneous tracheostomy, performed by proper trained physicians, would be purposed in the future as gold standard for safe PT in ICU.

References

- 1 Cipriano A., Mao M.L., Hon H. *et al.* (2015) An overview of complications associated with open and percutaneous tracheostomy procedures. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2 V (3), 179-188.
- 2 Batuwitage B., Webber S., Glossop A. (2014) Percutaneous tracheostomy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* XIV (6), 268-272.
- 3 Kost K.M. (2005) Endoscopic percutaneous dilatational tracheotomy: a prospective evaluation of 500 consecutive cases. *Laryngoscope* Oct CXV (10 Pt 2), 1-30.
- 4 Rozman A., Duh S., Petrinc-Primožic M., Triller N. (2009) Flexible bronchoscope damage and repair costs in a Bronchoscopy Teaching Unit. *Respiration* LXXVII, 325-330.
- 5 Mehta A.C., Curtis P.S., Scalzitti M.L. (1990) The high price of bronchoscopy: maintenance and repair of the flexible fiberoptic bronchoscope. *Chest* XCVIII, 448-454.
- 6 Rajajee V., Fletcher J.J., Rochlen L.R., Jacobs T.L. (2011) Real-time ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy: a feasibility study. *Crit Care* XV, R67.
- 7 Epstein S.K. (2005) Late complications of tracheostomy. *Respiratory Care* April L (4), 542-549.
- 8 Kirkpatrick M.B., Smith J.R., Hoffman P.J. (1992) Bronchoscope damage and repair costs: results of a regional postal survey. *Respir Care* XXXVII, 1256-1259.
- 9 Lunn W., Garland R., Gryniuk L. *et al.* (2005) Reducing maintenance and repair costs in an interventional pulmonology program. *Chest* CXXVII, 1382-1387.
- 10 MacKenzie C.F., McAslan T.C., Shin B., Schellinger D., Helrich M. (1978) The shape of the human adult trachea. *Anesthesiology* XLIX, 48-55.
- 11 Rudas M., Seppelt I., Herkes R. *et al.* (2014) Traditional landmark versus ultrasound guided tracheal puncture during percutaneous dilatational tracheostomy in adult intensive care patients: a randomised controlled trial. *Critical Care* XVIII, 514.
- 12 Karvandian K., Jafarzadeh A., Hajipour A., Zolfaghari N. (2011) Subglottic stenosis following percutaneous tracheostomy: a single centre report as a descriptive study. *ACTA Otorhinolaryngologica Italica* XXXI, 239-242.
- 13 Šustić A., Kovač D., Žgaljardić Z. *et al.* (2000) Ultrasound-guided percutaneous dilatational tracheostomy: a safe method to avoid cranial misplacement of the tracheostomy tube. *Intensive Care Med* XXVI, 1379-1381.
- 14 Guinot P.G., Zogheib E., Petiot S. *et al.* (2012) Ultrasound-guided percutaneous tracheostomy in critically ill obese patients. *Critical Care* XVI, R40.
- 15 Alansari M., Alotair H., Al Aseri Z., Elhoseny M.A. (2015) Use of ultrasound guidance to improve the safety of percutaneous dilatational tracheostomy: a literature review. *Crit Care* XIX, 229.
- 16 Simon M., Metschke M., Braune S.A., Püschel K., Kluge S. (2013) Death after percutaneous dilatational tracheostomy: a systematic review and analysis of risk factors. *Crit Care* XVII, R258.

'Point of care ultrasonography' una sfida difficile per lo Pneumologo

Lucia Sammiccheli, Maurizio Zanobetti, Filippo Pieralli, Lorenzo Corbetta*

I. Introduzione

L'utilizzo dell'ultrasonografia applicata in campo medico risale alla fine degli anni '40, ma solo nel 1958 si ebbe la pubblicazione delle prime immagini ecografiche². Da allora l'ultrasonografia ha pervaso sempre di più la diagnostica medica, grazie alla possibilità di fornire immagini di alta qualità non solo della morfologia umana ma anche della funzionalità di numerosi organi, diventando parte integrante della formazione specialistica di diverse specialità. La possibilità di valutare con gli ultrasuoni organi giudicati a lungo inesplorabili come il polmone ha aperto inoltre nuovi ed imprevisi campi di applicazione dell'ultrasonografia in pneumologia³. Negli ultimi anni lo sviluppo tecnologico ha consentito di migliorare molto la portabilità degli apparecchi ecografici e oggi la miniaturizzazione, avvenuta anche per finalità belliche, consente di ottenere immagini qualitativamente buone, fruibili ovunque anche *bedside* ed a un costo contenuto.

È quindi stato possibile il rapido sviluppo di un nuovo modo di utilizzare l'ultrasonografia: la Point-of-care ultrasonography (POCUS), un'ultrasonografia eseguita in tempo reale direttamente dal clinico al letto del paziente come guida durante la valutazione diagnostica e/o le procedure interventistiche. Si tratta di un esame ultrasonografico *goal-directed*, focalizzato a dare risposte rapide ad importanti quesiti clinici, sulla base dei segni e sintomi presentati dal paziente, correlando i reperti ecografici ottenuti a specifici quesiti clinici. Il suo utilizzo consente un più rapido ed accurato percorso clinico decisionale, determinando il successivo *work up* ed il conseguente *management* del paziente. È facilmente ripetibile al variare delle condizioni del paziente e può essere applicata da professionisti di diverse specialità in fase diagnostica, procedurale o di *screening*⁴.

In area critica la possibilità di restringere velocemente il campo della diagnosi differenziale con la POCUS ha modificato l'approccio al paziente nei dipartimenti di emergenza urgenza⁵, mentre in ambito pneumologico viene già ampiamente utilizzata per

* Lucia Sammiccheli e Filippo Pieralli, SOD Subintensiva di Medicina, AOU Careggi di Firenze. Maurizio Zanobetti, SOD Inquadramento clinico integrato e percorsi intraospedalieri delle urgenze, AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

procedure interventistiche quali il drenaggio di versamenti o di empiemi pleurici⁶, l'esecuzione di biopsie transtoraciche di noduli polmonari subpleurici⁷, il posizionamento di tracheostomie dilatative percutanee⁸. Un'ulteriore evoluzione culturale per lo pneumologo consiste nell'estendere le proprie competenze ed integrare l'ecografia toracica con l'ecografia cardiaca e vascolare di base, in quanto competenze indispensabili per l'esecuzione della POCUS, strumento diagnostico differenziale fondamentale nel paziente con sintomi cardiorespiratori.

2. Obiettivo dello studio

Scopo dello studio è valutare il ruolo del POCUS per il miglioramento delle competenze dello pneumologo, partendo dalla valutazione dello stato dell'arte delle competenze di ecografia toracica nella realtà di un ospedale di terzo livello.

3. Materiali e metodi

Revisione delle competenze ultrasonografiche toraciche, cardiache e vascolari e del *training* raccomandato secondo la letteratura per l'esecuzione della POCUS nella pratica clinica degli pneumologi ed analisi della diffusione delle competenze ultrasonografiche toraciche nei diversi reparti dell'AOU Careggi, attraverso intervista al personale medico strutturato, come stato dell'arte da cui partire per l'implementazione delle *skills* ecografiche.

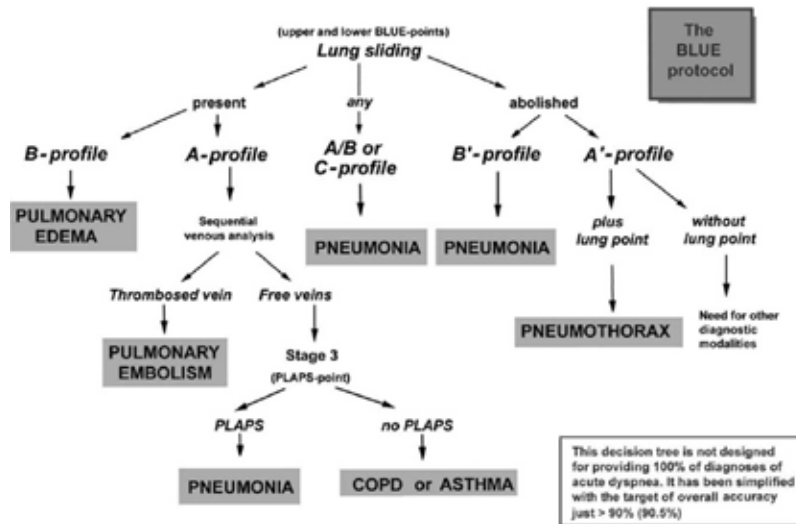
4. Risultati

Che la valutazione ecografica abbia una maggiore sensibilità e specificità rispetto al semplice esame obiettivo è noto, ma la principale motivazione ad implementare la formazione dello specialista pneumologo con la POCUS è strettamente legata al fatto che numerosi studi indicano che il più rapido inquadramento diagnostico della POCUS e quindi il più tempestivo trattamento determina una riduzione della morbilità e della mortalità e quindi un miglior *outcome* dei pazienti⁹⁻¹⁰⁻¹¹.

Il rapido sviluppo delle competenze ecografiche come guida all'inquadramento e alla gestione del paziente critico ha portato negli ultimi anni alla nascita di protocolli operativi che, partendo da sintomi o segni di presentazione quali la dispnea, l'insufficienza cardiorespiratoria, lo shock o il trauma, guidano il medico attraverso la diagnostica differenziale, grazie a competenze ultrasonografiche di base ma multidisciplinari. L'uso dell'ecografia polmonare è già un eccellente mezzo diagnostico in numerose condizioni patologiche polmonari *life-threatening* come lo pneumotorace, i versamenti pleurici, l'edema polmonare ed i consolidamenti polmonari anche di natura infiammatoria¹². Ma è integrando alcuni elementi ecografici artefactuali polmonari (come il *gliding*, il *lung point* e i segni di una sindrome interstiziale alveolare) con la valutazione ecografica degli arti inferiori, per la presenza o meno di TV, che si ha già la possibilità di definire una prima *flow-chart* diagnostica differenziale con il cosiddetto *BLUE-protocol* (Fig. 1).

È però soprattutto dall'integrazione dell'ecografia toracica con l'ecocardiografia che originano protocolli operativi come il *FALLS-protocol* (Fluid administration limited by lung sonography) (Fig. 2) capaci di distinguere situazioni cliniche pericolose per la sopravvivenza e che necessitano di una diagnosi rapida ed di un trattamento immediato.

Figura 1 – BLUE protocol.



Nel *CLUE protocol* (Cardiopulmonary Limited Ultrasound Examination)¹³, utilizzato per la diagnostica del paziente con insufficienza cardio-respiratoria, si invita il clinico a dare una rapida occhiata, un *quick look* ultrasonografico, al torace ed al cuore, correlando la presenza o meno di linee B polmonari ed il versamento pleurico con la funzione del ventricolo sinistro, la diametria dell’atrio sinistro e lo stato pletorico valutato dalla diametria della vena cava inferiore, per definire la situazione causale del sintomo di presentazione.

Percorso diagnostico quasi analogo è descritto nel *FATE protocol* (Focus Assessed Transthoracic Echocardiography)¹⁴.

Nel paziente in shock il POCUS consente invece di distinguere tra le cause principali di ipotensione severa e di differenziare la tipologia di shock: distributivo, cardiogeno, ipovolemico ed ostruttivo. A tal fine sono stati proposti diversi protocolli come il *RUSH protocol* (Rapid Ultrasound for Shock and Hypotension) che, attraverso la valutazione ecografia cardiaca (con competenze più estese ed inclusive come il riconoscimento del tamponamento cardiaco o l’embolia polmonare), l’ecografia polmonare, la valutazione della vena cava e la ricerca di versamento libero in addome, permette di decidere il percorso terapeutico più appropriato a seconda della eziologia sottostante¹⁵: il riempimento volêmico, l’uso di inotropi, procedure interventistiche come la pericardiocentesi o la laparotomia esplorativa.

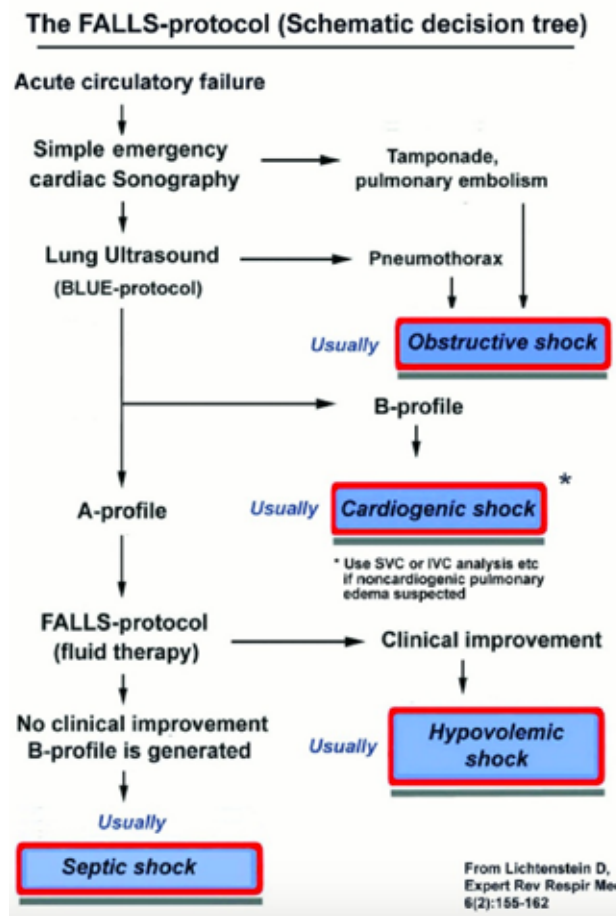
Tabella 1: Rush protocol

Rush protocol	Hypovolemic shock	Cardiogenic shock	Obstructive shock	Distributive shock
Pump	Hypercontractile heart Small chambers size	Hypocontractile heart Dilated heart	Hypercontractile heart Pericardial effusion Cardiac tamponade RV strain Cardiac thrombus	Hypercontractile heart (early sepsis) Hypocontractile heart (late sepsis)

Tank	Flat IVC Flat jugular vein Peritoneal fluid (fluid loss) Pleural fluid (fluid loss)	Distended IVC Distended jugular veins Lung rockets (pulmonary edema) Pleural fluid Peritoneal fluid	Distended IVC Distended Jugular veins Absent Lung sliding (pneumothorax)	Normal or small IVC (Early sepsis) Peritoneal fluid (peritonitis) Pleural fluid (empyema)
Pipes	Abdominal aneurysm Aortic dissection	Normal	DVT	Normal

Legenda
 RV = Right Ventricle
 IVC = Inferior Vena Cava

Figura 2 – FALLS protocol.



Infine il FAST (Focused assessment with sonography in trauma) è utilizzato nel paziente politraumatizzato¹⁶ ed è inclusivo anche di alcune competenze vascolari ed ecografiche addominali di base che consentono un inquadramento rapidissimo ed un timing appropriato del successivo *management* chirurgico.

L'esecuzione di questi protocolli non richiede in media più di 5-6 minuti e non implica l'acquisizione di competenze ultrasonografiche tali da sostituirsi alla valutazione specialistica, né nega il ricorso a successive indagini di *imaging*. Utilizza piuttosto l'ultrasonografia, sulla base del sintomo di presentazione, come indagine di primo livello focalizzata a rispondere in *real time* a specifiche domande, in modo da restringere prontamente il processo diagnostico differenziale ed indirizzare efficacemente il percorso decisionale.

Quale sia il percorso formativo più appropriato per l'acquisizione di queste competenze è ancora oggetto di discussione.

Le linee guida per l'acquisizione della *core competence in Lung ultrasound* sono state recentemente definite dall'European Association for Bronchology and Interventional Pulmonology (EABIP) nel *Report of the Consensus Conference on Training and Competence Standards for the Interventional Pulmonology Master Program in Italy*¹⁷ richiedendo l'esecuzione di almeno 100 esami di ecografia toracica (Fig. 3).

Figura 3 – Lung Core Competence.

Theoretical and Practical TRAINING: Resources and Assessment Tools for "CORE COMPETENCES"	
TRAINING TEORICO/PRACTICO Hands-on Practical TRAINING DELLE "CORE COMPETENCES"	GENERAL THEORETICAL AND PRACTICAL TRAINING COMMON TO ALL PROCEDURES: see page SPECIFIC ASPECTS FOR CHEST ULTRASONOGRAPHY: <ul style="list-style-type: none"> • Theoretical and practical training course on ultrasound in general • Intensive theoretical and practical on thoracic ultrasound (2-3 days) • Practical training in healthy subjects and on simulators (1 tutor and 1 ultrasound machine or simulator every 5 participants) in order to develop skills in: <ol style="list-style-type: none"> 1. probe orientation, settings adjustment, and the correct acquisition of images 2. identifying normal/abnormal patterns 3. interpreting images 4. integrating ultrasonographic findings with clinical signs • Practical training on patient • Plastic models and simulators for the simulation of procedures under ultrasound guidance • Simulation on animals or animal organs • Hands-on training on patient under clinical supervision, in order to achieve appropriate competence and expertise • Assistance in procedures performed in specialized high volume centres
QUANTITATIVE ASSESSMENT WITH LOGBOOK (MINIMUM VOLUME)	No. of procedures <ul style="list-style-type: none"> • 100 clinical examinations with chest ultrasound • 10 echo-guided thoracentesis • 5 echo-guided insertions of chest tube
QUALITATIVE ASSESSMENT	<ul style="list-style-type: none"> • Questionnaires MCQ • Case-based questionnaires, with decision-making process <ol style="list-style-type: none"> 1. Assessment tools: UGSTAT (the Ultrasound-Guided Thoracentesis Skills and Tasks Assessment Test: an 11-domain, 100-point assessment sheet in line with British Thoracic Society guidelines).
Competence maintenance (by LOGBOOK)	No. of procedures <ul style="list-style-type: none"> • 10 clinical examinations with chest ultrasound • 5 echo-guided thoracentesis • 1 echo-guided insertion of chest tube

Le linee guida dall'ACC¹⁸ per il *training* in ecocardiografia riconoscono invece tre diversi livelli di competenza con il primo livello raggiunto dopo aver interpretato almeno 150 esami ed averne eseguito personalmente almeno 75.

Tabella 2 – ACC Echocardiography Training.

Level	Duration of training (months)	Cumulative Duration of training (months)	Minimal N. of TTE exam performed	Minimal N. of TTE exam interpreted	TEE and special procedures
1	3	3	75	150	Yes
2	3	6	150	300	Yes
3	3	12	300	750	Yes

Legend

TTE = Transthoracic Ecocardiography

Per l'acquisizione del POCUS è più forse indicato far riferimento alle linee guida dell'IFEM¹⁹ (International Federation for Emergency Medicine) che identifica due livelli di competenza: di base ed avanzato con le specifiche conoscenze.

Tabella 3 – IFEM Core Competence.

Organ system	Core knowledge	Enhanced knowledge
Cardiac	Pericardial fluid	Tamponade
	Asystole	Regional wall motion
	Global LV function	Fluid assessment (IVC)
		Valvular assessment
		RV size and function
		Cardiac output estimation
Chest and lung	Pneumothorax	Interstitial fluid
	Pleural fluid	Consolidation
		Ventilator management
Aorta	Abdominal aortic	Aortic dissection
	Aneurysm	

Legend

LV = Left Ventricle

IVC = Inferior Vena Cava

Tabella 4 – IFEM Core competence.

Syndrome	Core competence	Advanced competence
Shock/hypotension		
Heart	Pericardial fluid	Tamponade
	Global LV function	Regional wall motion Valvular assessment
Vascular	Inferior vena cava	Fluid Assessment
	Aorta - AAA	RV size and function

Chest	Pleural fluid Pneumothorax DVT assessment	Aorta
Abdomen	Peritoneal fluid	
Breathness		
Cardiac	Pericardial fluid Global LV function	Tamponade Regional wall motion Valvular assessment RV size and function
Chest	Pleural fluid Pneumothorax DVT assessment	Intestizial fluid cosolidation
HIV TB		
Chest	Pleural fluid Pneumothorax DVT assessment	
Abdomen		Echogenic kidneys Lymphadenopathy Thickened bowel wall

Legend

LV = Left Ventricle

RV = Right Ventricle

DVT = Deep Vein Thrombosis

I tempi e le modalità per l'acquisizione di queste nuove competenze, che saranno sempre più richieste negli anni a venire, non sono specificati ma riuscire a trovare il tempo e l'opportunità formativa più appropriata costituirà il vero limite alla diffusione di queste nuove *skills* capaci di segnare una profonda differenza tra clinici. Percorsi specifici si rendono necessari e le società scientifiche possono svolgere un ruolo importante nel contribuire a colmare questo *gap* culturale iniziale.

Al fine di valutare quali siano le attuali competenze di ecografia toracica in un ospedale di terzo livello, abbiamo condotto uno studio conoscitivo interno all'AOU Careggi, con intervista telefonica ai medici strutturati in diversi reparti, volta a definire la diffusione attuale della *Lung untrasonography*. Dall'analisi dei dati emerge che l'ecografia toracica è ampiamente utilizzata come strumento diagnostico e terapeutico nei reparti di area critica (100% di medici competenti nei reparti di terapia intensiva, subintensiva di medicina e DEAS), se pure ancora in maniera non uniforme (65% in neuroanestesia, 45% in terapia intensiva e anestesia ortopedica, 33% anestesia ostetrico-ginecologica e degli organi di senso), con una differenza significativa tra medici dedicati prevalentemente al servizio anestesilogico e rianimatori operanti in terapia intensiva (Tab. 5).

Tabella 5 – Competenze di ecografia toracica presso l'Ospedale AOU Careggi Area High care/Intensive care.

SOD	Medici strutturati	Ecotorace	%
TI emergenza e trauma	21	21	100
Anestesia ostetrico-ginecologica	12	4	33
Anestesia oncologica e TI	31	21	68
Anestesia organi di senso	9	3	33
Anestesia ortopedica e TI	22	10	45

Cardioanestesia e TI	34	26	74
Neuroanestesia e TI	17	11	65
Subintensiva di medicina	3	3	100
Subintensiva peri-operatoria	4	2	50
DEAS (PS-OBI-HDU)	40	40	100

Legenda

SOD = Struttura Organizzativa Dipartimentale

TI = Terapia Intensiva

DEAS = Dipartimento Emergenza e Accettazione Sanitaria

PS = Pronto Soccorso

OBI = Osservazione Breve Intensiva

HDU = High Dependency Unit

Nelle Medicine Interne ci sono situazioni difformi se pur con un *trend* in incremento (*range* dal 29 al 75%) grazie anche al contributo della prima società scientifica di medicina interna italiana (FADOI) che negli anni ha promosso corsi dedicati; ma solo il 17-18% dei medici geriatri ha competenze avanzate di ecografia toracica anche in un ambito intensivologico (Tab. 6).

Tabella 6 – Competenze di ecografia toracica presso l’Ospedale Careggi Area Medica e Geriatrica.

SOD	Medici strutturati	Ecotorace	%
Medicina 1	8	6	75
Medicina 2	9	4	44
Medicina 3	4	2	50
Medicina 4	6	2	33
Medicina 5	6	4	67
Med. Interna e postchirurgica	7	2	29
Geriatrics	11	2	18
UTIG	12	2	17

Legenda

UTIG = Unità di Terapia Intensiva Geriatrica

In alcuni reparti specialistici è una *skill* ancora non utilizzata o poco utilizzata (0 in nefrologia e neurologia, dal 25% al 44% in ambito cardiologico) (Tab. 7).

Tabella 7 – Area Nefrologia, Neurologia e Cardiovascolare.

SOD	Medici strutturati	Ecotorace	%
Nefrologia	11	0	0
Neurologia 1	10	0	0
Neurologia 2	6	0	0
Stroke unit	8	0	0
Cardiologia generale	19	7	7
Cardiologia interventistica 1	12	3	25
Cardiologia interventistica 2	17	8	44
Diagnostica cardiovascolare	9	4	44

In ambito pneumologico e di chirurgia toracica l'acquisizione delle conoscenze di base dell'ultrasonografia toracica è abbastanza limitata e viene ancora fondamentalmente lasciata all'iniziativa personale del singolo professionista (7% in pneumologia clinica, 42% e 40% rispettivamente in Terapia Intensiva Pneumologica (UTIP) e Pneumologia interventistica, 37% in chirurgia toracica) (Tab. 8).

Tabella 8 – Area Pneumologica.

SOD	Medici strutturati	Ecotorace	%
Pneumologia clinica	16	1	7
UTIP	7	3	42
Pneumologia interventistica	5	2	40
Chirurgia toracica	8	3	37

I radiologi del dipartimento di emergenza-urgenza non hanno incluso per il momento l'ecografia toracica tra le loro competenze professionali (Tab. 9).

Tabella 9 – Area Radiodiagnostica Emergenza-Urgenza.

SOD	Medici strutturati	Ecotorace	%
Radiodiagnostica di Emergenza-Urgenza	28	0	0

5. Limiti dello studio

Si tratta di dati che fotografano una realtà locale con numeri troppo esigui per poter fare deduzioni su ampia scala. Inoltre non viene valutato il grado di competenza e il percorso formativo utilizzato per la loro acquisizione. Tuttavia questi dati ci spingono a coinvolgere maggiormente i clinici nel processo di implementazione delle *skills* ecografiche che costituiranno sempre di più nel futuro un bagaglio culturale necessario, capace di costituire una differenza profonda tra professionisti della stessa disciplina.

6. Conclusioni

L'impiego del POCUS migliora significativamente l'inquadramento diagnostico e la gestione terapeutica del paziente. Estendere le competenze ecografiche di base in altri distretti corporei oltre al polmone costituisce una sfida difficile per lo pneumologo ma rappresenta al tempo stesso un'intrigante opportunità per un più completo e coinvolgente percorso clinico decisionale che consente di facilitare le scelte diagnostiche e di ridurre gli errori. Tuttavia le competenze ultrasonografiche toraciche sono ancora poco diffuse e gli pneumologi devono ancora essere coinvolti da questo cambiamento dirompente che è già in atto in altre specialità. L'ultrasonografia Point of care è però destinata a diffondersi rapidamente anche in pneumologia migliorando la pratica clinica e stabilendo nuovi e più elevati standard di cura.

Bibliografia

- 1 Edler I., Lindström K. (2004) The history of echocardiography. *Ultrasound Med Biol* XXX, 1565-1644.
- 2 Donald I., Macvicar J., Brown T.G. (1958) Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* I, 1188-1195.
- 3 Lichtenstein D.A. (2014) Lung ultrasound in the critically ill. *Annals of Intensive Care* IV, 1.
- 4 Moore C.L., Copel J.A. (2011) Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* CCCLXIV, 749-757.
- 5 Zanobetti M., Scorpiniti M., Gigli C. *et al.* (2017) Point-of-care of ultrasonography for evaluation of acute dyspnea in the ED. *Chest* CLI (6), 1295-1301.
- 6 Soldati G., Smargiassi A., Inchingolo R. *et al.* (2013) Ultrasound-guided pleural puncture in supine or recumbent lateral position-feasibility study. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* VIII (1), 18.
- 7 Khosla R., McLean A.W., Smith J.A. (2016) Ultrasound-guided versus computed tomography-scan guided biopsy of pleural-based lung lesions. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society* XXXIII (5), 487-492.
- 8 Alansari M., Alotair H., Al Aseri Z., Elhoseny M.A. (2015) Use of ultrasound guidance to improve the safety of percutaneous dilatational tracheostomy: a literature review. *Critical Care* XIX (1), 229.
- 9 Rooney K.D., Schilling U.M. (2014) *Point-of-care testing in the overcrowded emergency department-can it make a difference?* *Crit Care* XVIII, 692.
- 10 The College of Emergency Medicine (2014) *Crowding in the Emergency Department*. Revised ed. London, England: The College of Emergency Medicine.
- 11 Jones A.E., Tayal V.S., Sullivan D.M., Kline J.A. (2004) Randomized, controlled trial of immediate versus delayed goal-directed ultrasound to identify the cause of nontraumatic hypotension in emergency department patients. *Crit Care Med* XXXII, 1703-1708.
- 12 Skaarup S.H., Laursen C.B., Bjerrum A.S., Hilberg O. (2017) Objective and structured assessment of lung ultrasound competence. *Ann Am Thorac Soc* XIV (4), 555-560.
- 13 Kimura J.B., Yogo N., O'Connell C.W. *et al.* (2011) Cardiopulmonary limited ultrasound examination for "quick-look" bedside application. *Am J Cardiol* CVIII (4), 586-590.
- 14 Perera P., Mailhot T., Riley D., Mandavia D. (2010) The RUSH exam: rapid ultrasound in shock in the evaluation of the critically ill. *Emerg Med Clin North Am.* XXVIII (1), 29-56, VII.
- 15 Melgarejo S., Noble V.E. (2017) *Point of care ultrasound: an overview expert analysis*. American College of Cardiology.
- 16 Richards J.R., McGahan J.P. (2017) Focused assessment with sonography in trauma (fast) in 2017: what radiologists can learn. *Radiology* CCLXXXIII (1), 30-48.
- 17 Corbetta L., Patelli M. (2016) *Report of the Consensus Conference on Training and Competence Standards for the Interventional Pulmonology Master Program in Italy 2015-2016*. EABIP.
- 18 Ryan T., Armstrong W.F., Khandheria B.K. (2008) ACCF COCATS 3 training statement: task force 4. *JACC* LI (3), 361-367.
- 19 Atkinson P., Bowra J., Jarman B. *et al.* (2014). *IFEM Point-of-Care Ultrasound Curriculum Guidance*.

Le stenosi bronchiali come complicanza del trapianto polmonare: revisione della letteratura e nostra esperienza

*Francesco Tarantini, Giuseppe Ciaravino, Piercarlo Parigi, Lorenzo Corbetta**

1. Introduzione

I primi trapianti di polmone risalgono al 1963, negli Stati Uniti. Da allora i miglioramenti delle tecniche chirurgiche ed anestesologiche, la disponibilità di nuovi farmaci immunosoppressori, e la gestione integrata polispecialistica dei pazienti, hanno portato ad un progressivo incremento della sopravvivenza e ad una riduzione delle complicanze post-operatorie dei pazienti trapiantati. Il trapianto polmonare è diventato una reale opzione terapeutica per i pazienti affetti da patologie polmonari in stato avanzato che abbiano una aspettativa di vita, al momento della candidatura, inferiore ai 24-36 mesi pur con trattamento medico ottimizzato e massimale. Dai primi anni '90, in tutto il mondo sono stati eseguiti più di 25.000 trapianti di polmone.

La letteratura evidenzia che le complicanze bronchiali rappresentano una complicanza significativa in termini di sopravvivenza nei pazienti trapiantati di polmoni, soprattutto nel perioperatorio e nel primo anno dopo il trapianto¹. Fra queste, le stenosi bronchiali rimangono il principale fattore di morbilità in questi pazienti. In letteratura è riportata una prevalenza di stenosi peri-anastomotiche che arriva fino al 40% dei pazienti trapiantati, di quelle non-anastomotiche distali fino al 4% dei trapiantati^{2,3}. Purtroppo i dati di prevalenza delle complicanze delle vie aeree nei pazienti trapiantati di polmone in letteratura sono molto variabili, forse anche per la mancanza di definizioni standardizzate e di classificazioni omogenee.

2. Classificazione

Si distinguono essenzialmente sei diverse complicanze delle vie aeree successive al trapianto polmonare, di cui le più frequenti sono le stenosi. Le altre comprendono: le de-

* Francesco Tarantini, Giuseppe Ciaravino, Piercarlo Parigi, USC Pneumologia – ASST Papa Giovanni XXIII di Bergamo. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

iescenze bronchiali, la formazione di tessuto di granulazione esofitico, la tracheo-broncomalacia, le fistole bronchiali e le infezioni bronchiali. Nel 2009 è stata proposta una classificazione delle complicanze delle vie aeree nei pazienti trapiantati (Tab. 1).

Ognuna di queste complicanze può richiedere una prolungata necessità di assistenza ventilatoria, un aumento dei costi di gestione dei pazienti, di un incremento della durata del ricovero in terapia intensiva ed in degenza ordinaria, oltre a determinare un peggioramento della qualità della vita di questi pazienti^{1,4}. La gestione di ognuna di queste complicanze necessita, per la complessità dei pazienti, di un approccio multidisciplinare.

Tabella 1 – Classificazione delle complicanze delle vie aeree nei pazienti trapiantati di polmone⁵.

Classificazione delle complicanze delle vie aeree nei pazienti trapiantati di polmone	
1. Stenosi	<i>Stenosi bronchiali anastomotiche</i> Stenosi < 50% del diametro bronchiale Stenosi > 50% del diametro bronchiale <i>Stenosi bronchiali segmentarie non anastomotiche</i> Stenosi < 50% del diametro bronchiale Stenosi > 50% del diametro bronchiale Vanishing Bronchus Intermedius Syndrome (VBIS)
2. Necrosi e deiscenza	<i>Grado I</i> – Assenza di aspetti necrotici. Anastomosi in buon processo di guarigione. <i>Grado II</i> – Qualche aspetto necrotico della mucosa, ma assenza di necrosi della parete bronchiale. <i>Grado III</i> – Necrosi della parete bronchiale entro 2 cm dall'anastomosi. <i>Grado IV</i> – Necrosi della parete bronchiale estesa oltre 2 cm dall'anastomosi.
3. Tessuto di granulazione esofitico	Tessuto di granulazione esofitico Tessuto di granulazione con < 50% di riduzione di diametro Tessuto di granulazione con > 50% di riduzione di diametro
4. Malacia	Diffusa malacia trachea-bronchiale Malacia anastomotica (1 cm prossimale o distale)
5. Fistole	Fistola bronco-pleurica Fistola bronco-mediastinica Fistola bronco-vascolare
6. Infezioni	Infezioni dell'anastomosi Infezioni non anastomotiche (tracheiti, bronchiti ecc).

3. Fattori di rischio

Sono stati individuati diversi fattori che possono essere correlati alla insorgenza di complicanze delle vie aeree nella fase post-trapianto.

In primis, vi sono gli aspetti legati alla ischemia ed al processo di guarigione nella sede di anastomosi. È ben noto che i polmoni possiedono una duplice vascolarizzazione, quella di provenienza dalle arterie polmonari e quella dalle arterie bronchiali. Nell'intervento di espianto polmonare le arterie bronchiali vengono recise e nell'impianto d'organo non si procede ad anastomosi delle stesse con le arterie bronchiali del ricevente. I bronchi del polmone impiantato sono quindi soggetti ad ischemia, poiché mancano della componente di vascolarizzazione bronchiale. Mentre il bronco principale del ricevente è perfuso dalle arterie bronchiali native, l'albero bronchiale del donatore dipende in modo critico dalla

perfusione collaterale^{6,7}. La rivascolarizzazione arteriosa bronchiale dell'organo donato da parte delle arterie bronchiali del ricevente può impiegare dalle 2 alle 4 settimane per essere ristabilita^{8,9}. Ulteriori concomitanti fattori, quali bassa gittata cardiaca, ipotensione arteriosa e disidratazione, possono ulteriormente peggiorare l'ischemia.

Il ruolo rivestito dalle diverse tecniche chirurgiche è invece ancora molto controverso. Nel trapianto bipolmonare la tecnica chirurgica usuale prevede l'impianto sequenziale dei due polmoni, evitando l'anastomosi tracheale, gravata da un tasso di complicanze anche del 75%^{10,11}. Indifferentemente dall'approccio chirurgico utilizzato, l'anastomosi bronchiale resta tendenzialmente ischemica nel post-intervento. Sono state proposte tecniche di rivascolarizzazione dell'arteria bronchiale che non hanno trovato consenso per l'elevata complessità tecnica, il prolungato tempo di ischemia del *graft*, e la necessità di *bypass* cardio-polmonare. Dal punto di vista chirurgico, anche la lunghezza del moncone bronchiale nel polmone impiantato resta un fattore cruciale: quanto maggiore è la sua lunghezza, tanto più è suscettibile alla ischemia⁷.

Sono inoltre da considerare i fattori legati al donatore ed al ricevente, tra cui si ricordano: il tempo di ventilazione meccanica del donatore (durate maggiori sono correlate a maggior rischio) e l'incongruenza di altezza fra ricevente e donatore (se donatore più alto, vi è maggior rischio ischemico legato alla maggior circonferenza bronchiale)^{1,12}.

Anche le infezioni polmonari, sia nella fase pre-operatoria che post-operatoria, rappresentano un significativo fattore di rischio. Va ricordato che la presenza di microorganismi nelle vie aeree del donatore può influenzare lo sviluppo di successive infezioni nel ricevente^{7,13}. L'insorgenza di stenosi è frequentemente correlata alla presenza nei bronchi di *Aspergillus fumigatus*, actinomiceti, *Pseudomonas aeruginosa*. Le ragioni per questa correlazione non sono chiare; si è ipotizzato che questi microrganismi possano causare infiammazione e stimolare la formazione di tessuto cicatriziale a livello delle anastomosi, soprattutto nel periodo post-operatorio, momento in cui si associa un compromesso apporto vascolare, con esiti ischemici e cicatriziali. Un'ipotesi alternativa prevede che la via aerea ischemica e/o stenotica possa predisporre alla colonizzazione e conseguentemente alla infezione¹⁴.

Anche il trattamento farmacologico e l'immunosoppressione possono influenzare l'insorgenza di complicanze delle vie aeree nel post-trapianto. Un tempo si riteneva che i corticosteroidi utilizzati nel periodo pre- e post-operatorio potessero favorirle; studi successivi dimostrarono che l'utilizzo di basse dosi non comportasse effetti negativi. Al contrario, il loro utilizzo sembra ridurre la frequenza, per il potenziale effetto protettivo sulla formazione di granulomi¹⁵; pertanto, risulta ingiustificata la completa sospensione degli steroidi. Il sirolimus, derivato della rapamicina, è un agente immunosoppressivo con capacità anti-proliferative. Usato in associazione agli inibitori della calcineurina, può ridurre la nefrotossicità e l'incidenza di bronchiolite obliterante. Tuttavia, il suo utilizzo precoce fin dai primi giorni del trapianto comporta un inaccettabile tasso di complicanze severe, tra cui la deiscenza anastomotica. Per questo l'utilizzo di sirolimus è controindicato *de novo* nel post trapianto, ma può essere utilizzato con sicurezza a distanza di 90 giorni dal trapianto, dopo aver verificato una completa guarigione delle anastomosi^{16,17}.

Il danno ischemico da riperfusione (*primary graft dysfunction*) è una forma di danno polmonare acuto caratterizzato da infarcimento alveolare ed aumentata permeabilità vascolare. Compare nell'immediato post-trapianto, con l'insorgenza di edema interstiziale rapidamente ingravescente ed una compromissione del flusso polmonare. Questa condizione richiede elevati valori di PEEP e necessita di un lungo trattamento con ventilazione meccanica, fattori che contribuiscono ad aumentare lo stress a livello dei bronchi e delle anastomosi. Questo meccanismo, sebbene sia un'ipotesi ancora controversa, potrebbe

portare ad una inibizione della formazione del circolo vascolare collaterale. Poiché la circolazione polmonare è un sistema a bassa pressione ed il circolo collaterale possiede una pressione ancor minore, la ventilazione meccanica può impedire la riperfusione bronchiale attraverso i circoli collaterali, quando si utilizzino valori di PEEP elevate^{4,7,18}.

Una ulteriore condizione che aumenta il rischio di complicanza nelle vie aeree, è l'essere stato precedentemente trattato per la medesima condizione, perché qualsiasi trattamento endobronchiale è potenzialmente traumatico¹².

Sono altresì segnalati come potenziali fattori di rischio: il rigetto acuto entro il primo anno dal trapianto ed il trapianto di polmone singolo^{19,20}.

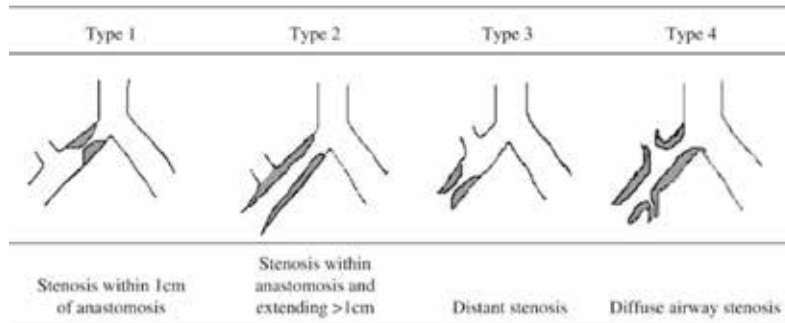
4. Stenosi bronchiali

Le stenosi bronchiali rappresentano la complicanza più comune, con una incidenza stimata che varia dal 1,6% al 32%. Può essere preceduta da necrosi della mucosa, dalla guarigione di una deiscenza o da un'infezione bronchiale trattata, ma può anche presentarsi senza essere preceduta da alcuna anormalità^{13,21,22,23}. La presenza di una stenosi bronchiale senza una concomitante patologia polmonare sottostante raramente causa sintomi, se non quando la riduzione di calibro del bronco superi il 50%. Si presentano solitamente entro 2-9 mesi dal trapianto^{21,24,25,26}. Possono essere asintomatiche ed essere diagnosticate nelle broncoscopie di sorveglianza, oppure possono determinare la comparsa di dispnea, tosse, polmoniti ostruttive recidivanti, sibili e declino dei valori di funzionalità polmonare alla spirometria²⁷. In casi più rari si può riscontrare un'occlusione completa del bronco²⁸. Sebbene la broncoscopia flessibile sia considerata il *gold standard* per la diagnosi, ha alcuni limiti intrinseci. Fornisce informazioni limitate sulla lunghezza della stenosi e sulla pervietà delle vie aeree distali, che sono dati fondamentali per pianificare interventi di dilatazione o posizionamento di protesi²⁹.

Si differenziano essenzialmente due tipi di stenosi: quelle prossime all'anastomosi chirurgica e quelle non-anastomotiche, segmentarie, caratterizzate da un restringimento distale. In letteratura questa distinzione non sempre viene rispettata; risulta pertanto difficile determinare se entrambi i tipi abbiano la stessa incidenza o eziologia^{24,30}. È interessante segnalare che il bronco intermedio presenta una frequenza più elevata di stenosi non-anastomotiche segmentarie, potendo anche evolvere in una forma più severa (circa il 2% dei casi di stenosi) denominata sindrome del bronco intermedio evanescente (VBIS, Vanishing Bronchus Intermedius Syndrome). La VBIS è caratterizzata da un restringimento sintomatico o da una atresia completa del bronco intermedio, si presenta entro i primi sei mesi dal trapianto e si associa ad una elevata mortalità (sopravvivenza media di 25 mesi dalla diagnosi)³¹.

Alcuni autori¹⁴ hanno proposto un sistema di classificazione delle stenosi in base alle caratteristiche morfologiche delle stesse (Fig. 1). La stenosi più comune è quella costituita da un restringimento anastomotico isolato (*Type 1*), non associata ad alcuna patologia sottostante. Vi sono poi quelle caratterizzate da un restringimento anastomotico con una lunghezza superiore ad 1 cm (*Type 2*). Le stenosi isolate distali (*Type 3*) sembrerebbero associate alla fibrosi cistica (le vie aeree prossimali infette di questi pazienti potrebbero portare ad una rapida e focale colonizzazione del polmone trapiantato ed a stenosi secondaria). Si distinguono, infine, le stenosi distali diffuse (*Type 4*), potenzialmente associate ad una prolungata ipotensione arteriosa nell'immediato post-operatorio e con necessità di trattamento con protesi mantenute a lungo termine. Un'accurata distinzione di tutti i tipi di stenosi potrebbe fornire in letteratura dati confrontabili che potrebbero spunti per meglio comprendere e trattare queste complicanze.

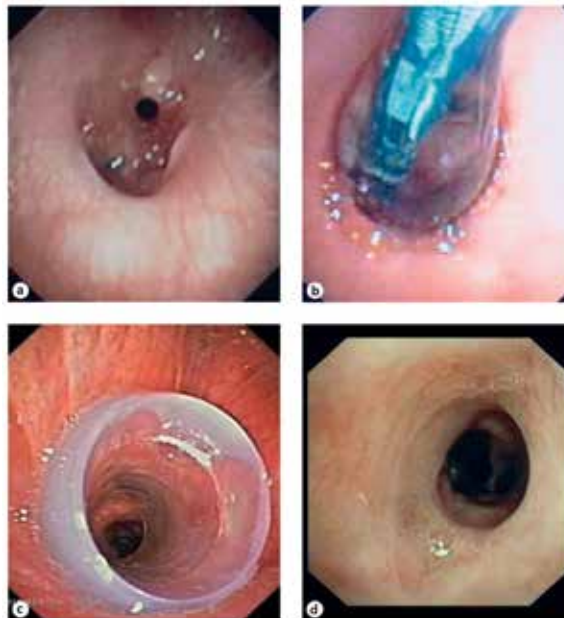
Figura 1 – Classificazione morfologica delle stenosi bronchiali in pazienti sottoposti a trapianto di polmone¹⁴.



5. Gestione delle stenosi bronchiali

La gestione delle stenosi bronchiali necessita di un approccio multimodale. Le tecniche endoscopiche utilizzate con successo comprendono: la broncoplastica con dilatazione con *balloon*, la crioterapia, l'ellettrocauterio, il laser, la brachiterapia, la dilatazione a candela con il broncoscopio rigido ed il posizionamento di *stent* (Fig. 2).

Figura 2 – Esempio di stenosi severa del bronco intermedio (a), trattato con dilatazione bronchiale con *balloon*, preceduta da incisioni radiali laser Nd:YAG (b) e successivo posizionamento di *stent* siliconico (c); buon risultato (d) in termini di pervietà dopo la rimozione dello *stent* a 12 mesi di distanza³⁹.



L'intervento più frequentemente utilizzato è la dilatazione con *balloon*, anche se spesso necessita di sedute multiple. Una stenosi lieve, non correlata alla formazione di tessuto di granulazione, può essere trattata con procedure di broncoplastica, con perio-

dici 'spallonamenti'. Questa metodica è relativamente sicura e non necessita necessariamente del broncoscopio rigido; solo raramente risulta efficace nelle stenosi di grado moderato-severo^{20,32}. Dopo la procedura, sono descritti rapidi miglioramenti dei sintomi e dei valori spirometrici, con un successo che può permanere a lungo termine, in alcuni casi può essere l'unico tipo di intervento necessario (nel 26% dei pazienti)^{20,21}. La dilatazione con *balloon* induce minor trauma della mucosa e della sottomucosa rispetto ad altre tecniche e riduce la probabilità di formazione o recidiva di granulomi^{29,32}. Possibili complicanze possono essere: sanguinamento, lacerazione parziale o completa del bronco, ipossia prolungata. A volte può formarsi un anello circonfrenziale cicatriziale, che può essere successivamente trattato con laser o elettrocauterio. La dilatazione delle stenosi permette di valutare meglio l'estensione delle lesioni, il grado di infiammazione, lo stato delle vie aeree a valle della stenosi, facilitando l'eventuale posizionamento di una protesi bronchiale.

L'elettrocauterio o la fotoresezione laser-assistita possono essere utilizzate nei restringimenti bronchiali *web-like*, su cui vengono effettuate delle incisioni radiali prima di utilizzare la tecnica di 'spallonamento'. Queste sono caratterizzate da precisione e limitata vaporizzazione tissutale, ma devono comunque essere eseguite con cautela per il rischio di danneggiare la parete bronchiale. Questa tecnica è sicura ed efficace quando utilizzata per stenosi circonfrenziali di limitata estensione (< 1 cm) senza malacia. In mancanza di segni di infezioni, si può iniettare localmente un cortisonico per ridurre l'incidenza di una ri-stenosi.

Un altro trattamento frequentemente descritto ed utilizzato nelle stenosi bronchiali è il posizionamento di stent o protesi bronchiali; purtroppo il loro utilizzo è gravato dalla comparsa di complicanze nel 48-75% dei casi^{21,33}. Le protesi utilizzate possono essere siliciche o metalliche. Quando è necessario posizionare uno *stent*, si preferisce una protesi silicica poiché può essere facilmente rimossa. A volte il posizionamento può non essere risolutivo, la protesi è soggetta a migrazione o può occludere i bronchi lobari adiacenti. In tal caso, si preferisce utilizzare una protesi metallica, rimuovendola periodicamente prima che si formino granulazioni o epitelizzazione delle maglie.

L'utilizzo di protesi metalliche SEMS (Self-Expanding Metallic Stents) nelle stenosi bronchiali permette di ottenere un'immediata pervietà del lume bronchiale, che nella maggior parte dei casi viene mantenuto nel tempo²¹ e che determina una immediata riduzione della dispnea nella quasi totalità dei pazienti. Un ulteriore ed innegabile vantaggio di questi *stent* è la possibilità di inserirli utilizzando il broncoscopio flessibile. Anche l'utilizzo di *stent* comporta problematiche a lungo termine, quali: complicanze infettive, alitosi, crescita di tessuto di granulazione negli interstizi delle protesi, rottura dello *stent* con protrusione delle maglie metalliche, erosione della parete bronchiale da parte della protesi, collasso longitudinale e problematiche legate alla necessità di rimozione^{13,34,35,36}. Le protesi metalliche autoespansibili, una volta posizionate, sono di difficile rimozione, se mantenute in sede per un tempo necessario al trattamento della stenosi. Si deve tener conto che il posizionamento di SEMS può determinare la comparsa di complicanze in grado di peggiorare le condizioni cliniche del paziente rispetto a quelle precedenti il trattamento; proprio per questo, il loro utilizzo nelle patologie non maligne dovrebbe essere valutato con cautela³³. In un terzo dei pazienti possono verificarsi bronchiti batteriche, potenzialmente correlate sia alla immunosoppressione che alla scarsa mobilità delle secrezioni; possono essere efficacemente trattate con terapia antibiotica e raramente comportano la necessità di rimozione o sostituzione della protesi^{27,28}. La colonizzazione della protesi è descritta frequentemente, fin nel 78% dei pazienti, ed occasionalmente evolve con for-

mazione di un biofilm (aggregazione complessa di microrganismi contraddistinta dalla secrezione di una matrice adesiva e protettiva, che ne permette l'adesione alla superficie inerte della protesi). La presenza di colonizzazione raramente determina infezioni attive; tuttavia può determinare la comparsa di alitosi, evento potenzialmente di grande impatto sulla qualità di vita del paziente^{27,37}. È necessario ribadire che l'utilizzo di protesi metalliche rimane controverso; la Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 2005 ha pubblicato una lettera di *warning*, scoraggiando l'utilizzo di questi dispositivi in patologie non maligne per l'elevato rischio di complicanze³⁸.

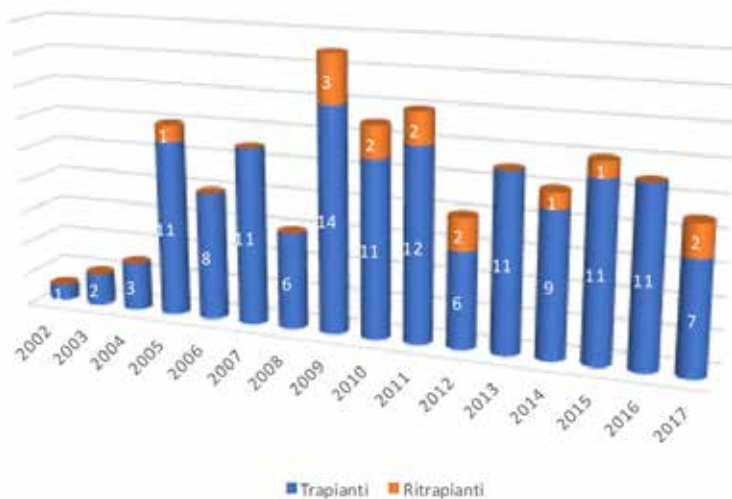
Le protesi siliconiche vengono posizionate con l'ausilio di broncoscopio rigido; sono ricoperte da piccoli perni in tutta la loro lunghezza, nel tentativo di limitarne la migrazione dopo il posizionamento. Sono meno prone alla formazione di granulomi dopo il posizionamento, possono essere smussate o tagliate per adattare all'anatomia bronchiale e preservare la ventilazione dei lobi adiacenti. Quest'ultima caratteristica è particolarmente importante nei polmoni trapiantati, a causa della ridotta lunghezza tra le anastomosi e le successive biforcazioni bronchiali¹⁴. Non mancano gli svantaggi nell'utilizzo degli *stent* siliconici: in alcuni casi sono necessarie ripetute sedute in anestesia generale, sia per riposizionare uno *stent* dislocatosi, che per modificarne la morfologia per adattarla alle variazioni della stenosi nel tempo. In realtà, i dati in letteratura mostrano che la maggior parte dei pazienti (70%) ha avuto bisogno di una sola procedura di posizionamento e di rimozione. Gli *stent* possono ostruirsi con secrezioni crostose, richiedendo ripetute broncoscopie di pulizia, o possono stimolare la formazione di tessuto di granulazione. L'operatore deve avere esperienza in broncoscopia rigida per poter gestire questi pazienti, gravati da rischi non remoti di complicanze. Definire il *timing* di rimozione dello *stent* a volte è difficile, poiché la protesi ricopre il bronco, impedendo l'ispezione diretta dello stesso. Se rimossi prematuramente, la stenosi può recidivare e richiedere l'inserzione di una nuova protesi. È stata registrata una grande variabilità nel *timing* di rimozione degli *stent*, probabilmente a causa della variabilità delle condizioni cliniche dei pazienti³⁹. Comunque, l'utilizzo delle protesi siliconiche ha dimostrato un buon profilo di sicurezza, una relativa semplicità nel posizionamento, la possibilità di una altrettanto semplice rimozione, ottenendo un successivo mantenimento della pervietà delle vie aeree. Questi buoni risultati nel lungo termine sono tali da giustificare un incremento del loro utilizzo in questo tipo di pazienti^{14,39}.

In alcuni casi più complessi, vi può essere controindicazione al trattamento endoscopico o il ripresentarsi di fallimenti che rende necessario ricorrere alla chirurgia (ricostruzione di anastomosi, *sleeve resection*, lobectomia, ritrapianto)²². La sopravvivenza dei pazienti sottoposti a ritrapianto è mediamente inferiore rispetto al primo trapianto. In tutto il mondo, il ritrapianto polmonare viene proposto sporadicamente, rappresentando meno del 2% nelle indicazioni al trapianto⁷. Come prevedibile, tutte le procedure chirurgiche in questi pazienti restano ad alto rischio per la peculiarità della loro condizione.

6. La nostra esperienza

L'ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo (fino al 2012 denominato Ospedali Riuniti) vanta una tradizione trapiantologica ben radicata. Nel 1985 venne eseguito a Bergamo il primo trapianto di cuore, il terzo in Italia. L'esperienza nel trapianto polmonare inizia invece nel 2002, e da allora fino ad ottobre 2017 presso il nostro ospedale sono stati eseguiti 148 trapianti polmonari in 134 pazienti (14 pazienti hanno dovuto essere sottoposti ad un ulteriore intervento di ritrapianto) (Fig. 3).

Figura 3 – Attività trapiantologica polmonare presso il nostro ospedale negli anni 2002-2017.



La distribuzione per patologia polmonare di base evidenzia una prevalenza dei pazienti affetti da fibrosi cistica (69), seguiti dalla fibrosi polmonare (57), dall'enfisema polmonare (12), dall'ipertensione polmonare (3), ed altre patologie (7) (Fig. 4a).

La maggior parte degli interventi di trapianto sono di trapianto bipolmonare (96), seguiti dal trapianto monopolmonare sinistro (21), monopolmonare destro (12) e combinato epato-polmonare (5); dei 14 ritrapianti, 9 sono stati bipolmonari e 5 monopolmonari (Fig. 5a).

I pazienti vengono seguiti ambulatorialmente in *follow-up* con visite a cadenza mensile; nel primo anno dal trapianto sono sottoposti a broncoscopie ispettive a 1, 3, 6 e 12 mesi, salvo necessità o indicazioni ulteriori (riduzione dei parametri spirometrici, evidenza di infezioni polmonari acute). Negli anni successivi la broncoscopia si propone con cadenza annuale. Nella necessità di procedure endoscopiche operative, i pazienti vengono sottoposti a broncoscopia rigida in sedazione profonda. Il servizio di Endoscopia Bronchiale dell'USC Pneumologia si fa carico di tutte le procedure broncoscopiche con utilizzo di broncoscopio flessibile, compresa l'esecuzione di biopsie transbronchiali in guida fluoroscopica per pazienti con sospetto rigetto d'organo. Le procedure broncoscopiche operative, che prevedono l'utilizzo del broncoscopio rigido, vengono invece eseguite dai colleghi dell'unità operativa di Anestesia e Rianimazione Pediatrica, la stessa équipe che segue il paziente nella fase immediatamente successiva al post-trapianto.

I pazienti trapiantati che hanno avuto complicanze di tipo stenotico sono 22/134 (16,4%), prevalenza in linea con i dati riportati in letteratura (la maggior parte dei centri riporta una incidenza variabile dal 7 al 18%)^{1,5,40}.

Considerando la distribuzione per patologia polmonare di base, le complicanze stenotiche prevalgono nei pazienti affetti da enfisema polmonare rispetto ai pazienti con fibrosi polmonare (Fig. 4b). Si potrebbe ipotizzare un ruolo legato all'età dei pazienti, e/o alla monolateralità del trapianto, tuttavia la casistica è troppo scarsa per poter considerare il dato significativo e lasciar spazio ad ipotesi che possano essere ritenute plausibili.

Per quanto riguarda invece la distribuzione per tipo di trapianto, come prevedibile le complicanze stenotiche si presentano in prevalenza nei pazienti sottoposti a trapianto bipolmonare (Fig. 5b). Alcuni fattori favorenti potrebbero essere: il numero delle anastomosi,

Figura 4 – a) Distribuzione per patologia polmonare di base (pazienti trapiantati di polmone). b) Distribuzione per patologia polmonare di base (pazienti complicati da stenosi bronchiali).

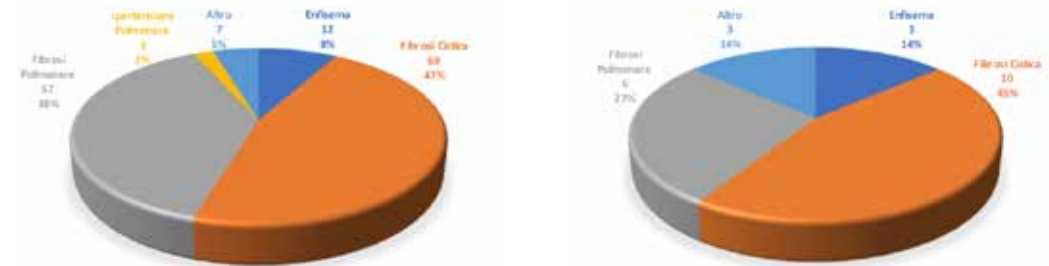
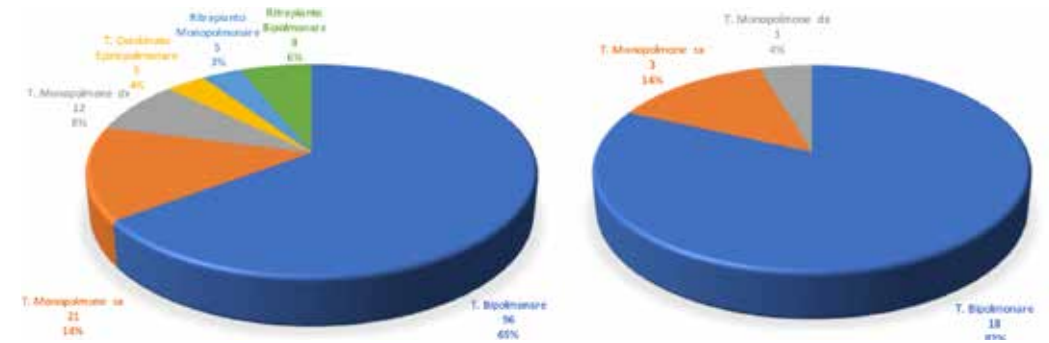


Figura 5 – a) Distribuzione per tipologia di intervento di trapianto (pazienti trapiantati di polmone). b) Distribuzione per tipologia di intervento di trapianto (pazienti complicati da stenosi bronchiali).



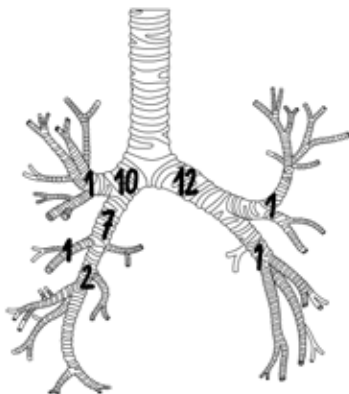
il prolungato tempo di ischemia fredda per il secondo polmone trapiantato, la prevalenza dei pazienti affetti da fibrosi cistica con le relative problematiche infettivologiche. Anche in questo caso, l'esiguità dei numeri non permette di trarre considerazioni significative.

Nei 22 pazienti trapiantati e complicati da stenosi bronchiali, le sedi di stenosi sono state 35 (Fig. 6) e così localizzate: 22 coinvolgevano l'anastomosi del bronco principale, 13 erano invece localizzate distalmente all'anastomosi. Sempre del totale, 21 (60%) erano localizzate a destra (7 nel bronco intermedio), 14 (40%) erano localizzate a sinistra. Nel nostro campione di pazienti sono più frequenti le stenosi bronchiali del polmone destro, nonostante i trapianti monopolmonari coinvolgano prevalentemente il polmone sinistro. Questa prevalenza di lato è conforme a quanto riportato in letteratura⁴¹. Anche la prevalenza delle complicanze stenotiche a livello del bronco intermedio trova conferma nei dati riportati in letteratura²⁴.

La gestione di questa complicanza è senza dubbio complessa, poiché compare in un paziente già fragile per la prolungata convivenza con la patologia che ha reso necessario il trapianto, la recente chirurgia trapiantologica e la persistente assunzione di terapie immunosoppressive.

Le stenosi possono anche essere asintomatiche, se l'ostruzione non supera il 50% del diametro bronchiale. Il trattamento endobronchiale delle stenosi, essendo potenzialmente gravato da problematiche e complicanze, è indicato e giustificato solo in pazienti sintomatici²⁴. Nella nostra casistica, i 22 pazienti con stenosi sono stati gestiti con interventi in progressione. Si proponeva in prima istanza il trattamento meno invasivo (anche la sola osservazione clinica e il monitoraggio endoscopico). Di necessità, si procedeva a mano-

Figura 6 – Localizzazione delle stenosi bronchiali nella nostra casistica: Anastomosi e Bronco Principale dx (10), Bronco Lobare Superiore dx (1), Bronco Intermedio (7), Bronco Lobare Medio (1), Bronco Lobare Inferiore dx (2), Anastomosi e Bronco Principale sx (12), Bronco Lobare Superiore sx (1), Bronco Lobare Inferiore sx (1).



vre maggiormente invasive, proponendo, nella maggior parte dei casi, procedure di dilatazione bronchiale. Il posizionamento di protesi (siliconiche o metalliche rivestite), si è reso necessario nella prevalenza dei pazienti dopo aver effettuato alcuni tentativi di sola dilatazione endobronchiale. In una minoranza dei casi, il ripresentarsi della stenosi o la comparsa di stenosi tanto distali da non poter essere trattate endoscopicamente, i pazienti sono stati indirizzati a procedure chirurgiche (lobectomia, bilobectomia, pneumonectomia) oppure al ritrapianto. Nella nostra casistica, si sono registrati 2 decessi direttamente correlati alle problematiche stenotiche (un paziente deceduto per emoftoe massiva, complicanza della incarcerazione di uno *stent* metallico, ed un paziente con stenosi recidivanti ed infezioni ricorrenti nonostante il ripetuto riposizionamento di *stent*, deceduto nel perioperatorio del ritrapianto polmonare) (Tab. 2).

Tabella 2 – Gestione dei pazienti con stenosi bronchiali post-trapianto polmonare.

Nessun provvedimento/osservazione	5/22
Dilatazione endoscopica	12/22
Posizionamento di protesi	15/22
Chirurgia	2/22
Ritrapianto	2/22
Decessi totali	6/22
Decessi per cause direttamente correlate alla stenosi	2/22

Va ricordato che i trattamenti endoscopici, pur necessari ed efficaci, rappresentano di per sé un'ulteriore problematica per il paziente. Alcuni di loro necessitano di ripetute sedute di broncoscopia operativa con il broncoscopio rigido in anestesia profonda (per un paziente abbiamo registrato 16 sedute, pur distribuite in 3 anni), sia per la necessità di ripetere le dilatazioni endoscopiche, che per la revisione delle protesi stesse (rimozione, revisione per dislocazione, ostruzione, toilette periodica).

Occorre tenere presente che la stenosi nel trapianto monopolmonare impatta in modo significativo sulla qualità di vita e sulla sopravvivenza dei pazienti affetti.

L'esito di tali procedure, escludendo i casi più gravi, è usualmente positivo nella maggior parte dei pazienti.

7. Conclusioni

Le anastomosi bronchiali nei pazienti trapiantati di polmone sono una sede molto vulnerabile, soggetta a complicanze la cui insorgenza è verosimilmente legata all'ischemia bronchiale, intrinseca al trapianto dell'organo.

I meccanismi eziopatogenetici possono essere molteplici e si rende necessaria la raccolta di dati sempre più dettagliati e numerosi, per poter comprendere l'impatto di singoli fattori e definire i provvedimenti preventivi più efficaci. Sicuramente, la raccolta dei dati utilizzando database dettagliati, la condivisione e la revisione sistematica degli stessi potrebbe chiarire molti aspetti della problematica. Tenendo conto del numero limitato di trapianti di polmoni effettuati in Italia, è auspicabile la costruzione di database condivisi tra più centri, almeno a livello regionale se non nazionale.

Da quanto emerso dai dati della letteratura e dall'esperienza acquisita, siamo concordi nel sostenere che il trattamento endoscopico debba essere proposto solo nei pazienti sintomatici, dapprima utilizzando la dilatazione (da preferire, perché gravata da meno effetti collaterali). Solo successivamente e nei casi refrattari, va considerato il posizionamento temporaneo di una protesi bronchiale.

Sono procedure complesse che richiedono esperienza ed attenzione, con una gestione condivisa in un *team* multi-specialistico.

È nostra convinzione che una strategia terapeutica che preveda *step* progressivi di trattamento permetta di ottenere risultati soddisfacenti ed ottimali nella maggior parte dei pazienti.

Bibliografia

- 1 Van De Wauwer C., Van Raemdonck D., Verleden G.M. *et al.* (2007) Risk factors for airway complications within the first year after lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg* XXXI, 703-710.
- 2 Sonnett J.R., Conte J.V., Orens J., Krasna M. (1998) Removal and repositioning of "permanent" expandable wire stents in bronchial airway stenosis after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* XVII, 328-330.
- 3 Alvarez A., Algar J., Santos F. *et al.* (2001) Airway complications after lung transplantation: a review of 151 anastomoses. *Eur J Cardiothorac Surg* XIX, 381-387.
- 4 Ruttman E., Ulmer H., Marchese M. *et al.* (2005) Evaluation of factors damaging the bronchial wall in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* XXIV, 275-281.
- 5 Santacruz J.F., Mehta A.C. (2009) Airway complications and management after lung transplantation: ischemia, dehiscence, and stenosis. *Proc Am Thorac Soc* VI, 79.
- 6 Hyytinen T.A., Heikkilä L.J., Verkkala K.A. *et al.* (2000) Bronchial artery re-vascularization improves tracheal anastomotic healing after lung transplantation. *Scand Cardiovasc J* XXXIV, 213-218.
- 7 Mulligan M.S. (2001) Endoscopic management of airway complications after lung transplantation. *Chest Surg Clin N Am* XI, 907-915.
- 8 Kshetry V.R., Kroshus T.J., Hertz M.I. *et al.* (1997) Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* LXIII, 1576-1583.

- 9 Shennib H., Massard G. (1994) Airway complications in lung transplantation. *Ann Thorac Surg* LVII, 506-511.
- 10 Schmid R.A., Boehler A., Speich R. *et al.* (1997) Bronchial anastomotic complications following lung transplantation: still a major cause of morbidity? *Eur Respir J* X, 2872-2875.
- 11 Griffith B.P., Magee M.J., Gonzalez I.F. *et al.* (1994) Anastomotic pitfalls in lung transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* CVII, 743-753.
- 12 Murthy S.C., Blackstone E.H., Gildea T.R. *et al.* (2007) Impact of anastomotic airway complications after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* LXXXIV, 401-409.
- 13 Herrera J.M., McNeil K.D., Higgins R.S. *et al.* (2001) Airway complications after lung transplantation: treatment and long-term outcome. *Ann Thorac Surg* LXXI, 989-993.
- 14 Thistlethwaite P.A., Yung G., Kemp A. *et al.* (anno?) Airway stenoses after lung transplantation: incidence, management, and outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* CXXXVI, 1569.
- 15 Schafers H.J., Wagner T.O., Demertzis S. *et al.* (1992) Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest* CII, 1522-1525.
- 16 Groetzner J., Kur F., Spelsberg F. *et al.* (2004) Airway anastomosis complications in de novo lung transplantation with sirolimus-based immunosuppression. *J Heart Lung Transplant* XXIII, 632-638.
- 17 King-Biggs M.B., Dunitz J.M., Park S.J., Kay Savik S., Hertz M.I. (2003) Airway anastomotic dehiscence associated with use of sirolimus immediately after lung transplantation. *Transplantation* LXXV, 1437-1443.
- 18 Date H., Trulock E.P., Arcidi J.M. *et al.* (1995) Improved airway healing after lung transplantation: an analysis of 348 bronchial anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* CX, 1424-1432.
- 19 Castleberry A.W., Worni M., Kuchibhatla M. *et al.* (2013) A comparative analysis of bronchial stricture after lung transplantation in recipients with and without early acute rejection. *Ann Thorac Surg* XCVI, 1008.
- 20 Chhajed P.N., Malouf M.A., Tamm M. *et al.* (2001) Interventional bronchoscopy for the management of airway complications following lung transplantation. *Chest* CXX, 1894.
- 21 De Gracia J., Culebras M., Alvarez A. *et al.* (2007) Bronchoscopic balloon dilatation in the management of bronchial stenosis following lung transplantation. *Respir Med* CI, 27-33.
- 22 Marulli G., Loy M., Rizzardi G. *et al.* (2007) Surgical treatment of post-transplant bronchial stenoses: case reports. *Transplant Proc* XXXIX, 1973-1975.
- 23 Schlueter F.J., Semenkovich J.W., Glazer H.S. *et al.* (1996) Bronchial dehiscence after lung transplantation: correlation of CT findings with clinical outcome. *Radiology* CXCIX, 849-854.
- 24 Hasegawa T., Iacono A.T., Orons P.D., Yousem S.A. (2000) Segmental non-anastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Ann Thorac Surg* LXIX, 1020-1024.
- 25 Colquhoun I.W., Gascoigne A.D., Au J. *et al.* (1994) Airway complications after pulmonary transplantation. *Ann Thorac Surg* LVII, 141-145.
- 26 Krishnam M.S., Suh R.D., Tomasian A. *et al.* (2007) Postoperative complications of lung transplantation: radiologic findings along a time continuum. *Radiographics* XXVII, 957-974.
- 27 Kapoor B.S., May B., Panu N., Kowalik K., Hunter D.W. (2007) Endobronchial stent placement for the management of airway complications after lung transplantation. *J Vasc Interv Radiol* XVIII, 629-632.
- 28 Saad C.P., Ghamande S.A., Minai O.A. *et al.* (2003) The role of self-expandable metallic stents for the treatment of airway complications after lung transplantation. *Transplantation* LXXV, 1532-1538.
- 29 McArdle J.R., Gildea T.R., Mehta A.C. (2005) Balloon bronchoplasty: its indications, benefits, and complications. *Journal of Bronchology* XII, 123-127.
- 30 Souilamas R., Wermert D., Guillemain R. *et al.* (2008) Uncommon combined treatment of non-anastomotic bronchial stenosis after lung transplantation. *Journal of Bronchology* XV, 54-55.

- 31 Shah S.S., Karnak D., Minai O. *et al.* (2006) Symptomatic narrowing or atresia of bronchus intermedius following lung transplantation vanishing bronchus intermedius syndrome (VBIS). *Chest* CXXX, 236S.
- 32 Mayse M.L., Greenheck J., Friedman M., Kovitz K.L. (2004) Successful bronchoscopic balloon dilation of nonmalignant tracheobronchial obstruction without fluoroscopy. *Chest* CXXXVI, 634-637.
- 33 Madden B.P., Loke T.K., Sheth A.C. (2006) Do expandable metallic airway stents have a role in the management of patients with benign tracheobronchial disease? *Ann Thorac Surg* LXXXII, 274-278.
- 34 Noppen M., Stratakos G., D'Haese J., Meysman M., Vinken W. (2005) Removal of covered self-expandable metallic airway stents in benign disorders. *Chest* CXXXVII, 482-487.
- 35 Saad C.P., Murthy S., Krizmanich G., Mehta A.C. (2003) Self-expandable metallic airway stents and flexible bronchoscopy. *Chest* CXXIV, 1993-1999.
- 36 Susanto I., Peters J.I., Levine S.M. *et al.* (1998) Use of balloon-expandable metallic stents in the management of bronchial stenosis and broncho-malacia after lung transplantation. *Chest* CXIV, 1330-1335.
- 37 Bolliger C.T., Sutedja T.G., Strausz J., Freitag L. (2006) Therapeutic bronchoscopy with immediate effect: laser, electrocautery, argon plasma coagulation and stents. *Eur Respir J* XXVII, 1258-1271.
- 38 Shultz D. (2005) *FDA Public Health Notification. Complications From Metallic Tracheal Stents in Patients with Benign Airway Disorders*. Washington: FDA.
- 39 Sundset A., Lund M.B., Hansen G. *et al.* (2012) Airway complications after lung transplantation: long-term outcome of silicone stenting. *Respiration* LXXXIII, 245.
- 40 Machuzak M., Santacruz J.F., Gildea T., Murthy S.C. (2015) Airway complications after lung transplantation. *Thorac Surg Clin* XXV, 55.
- 41 Gottlieb J., Fuehner T., Dierich M. *et al.* (2009) Are metallic stents really safe? A long-term analysis in lung transplant recipients. *Eur Respir J* XXXIV, 1417.

Il ruolo della re-biopsia polmonare nella resistenza EGFR T790M mediata in pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico

Elena Torricelli, Francesca Mazzoni, Lorenzo Corbetta*

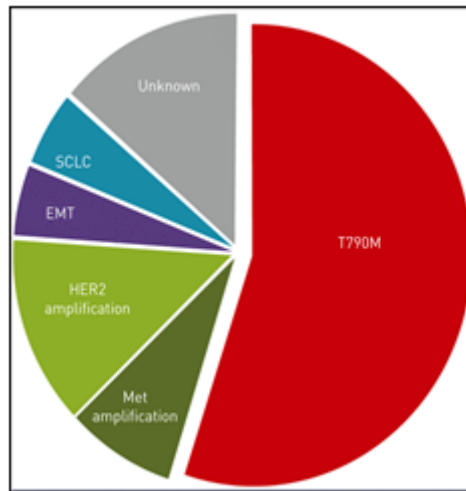
I. Introduzione

Lo sviluppo di farmaci capaci di inibire selettivamente la tirosina chinasi mutata associata ad EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) (tyrosine kinase inhibitor, TKI, tra i quali gefitinib, erlotinib ed afatinib che sono attualmente disponibili per l'uso clinico) ha radicalmente rivoluzionato il trattamento dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato (stadio IIB non suscettibile di trattamento loco regionale e stadio IV). L'efficacia degli EGFR-TKI rispetto alla chemioterapia standard, composta da una doppietta a base di platino, nel trattamento di prima linea di pazienti affetti da NSCLC avanzato con mutazione attivante di EGFR, si associa a un aumento statisticamente significativo del tasso di risposte obiettive (Overall Response Rate, ORR), che si attesta intorno al 50-80% con i TKI, rispetto al 30% circa della chemioterapia convenzionale, con un consensuale aumento della sopravvivenza libera da progressione (Progression Free Survival, PFS)¹. Nella figura 1 possiamo visualizzare la struttura del gene EGFR e delle principali mutazioni note.

Attualmente le principali linee guida internazionali National Comprehensive Cancer Network (NCCN) del 2018, e nazionali dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), raccomandano l'utilizzo di un EGFR-TKI nel trattamento di prima linea dei NSCLC avanzati che presentano una mutazione attivante di EGFR. Nonostante l'iniziale risposta al trattamento, tutti i pazienti vanno incontro, dopo circa 9-13 mesi, ad una progressione di malattia (*Progressive Disease*-PD)². La progressione può talvolta presentarsi in maniera indolente, asintomatica e/o localizzata ad un unico, o pochi, siti di malattia. In questi casi è comune pratica clinica, quella di proseguire il trattamento con il TKI oltre la progressione, associandolo o meno ad un trattamento loco regionale³. Nei restanti casi la

* Elena Torricelli, Pneumologia e Fisiopatologia Toracopolmonare, AOU Careggi di Firenze. Francesca Mazzoni, Oncologia Medica I AOU Careggi di Firenze. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

Figura 2 – Prevalenza dei principali meccanismi di resistenza secondaria²⁰.



crescita indolente della malattia; spiegando così la sopravvivenza più lunga osservata di pazienti che presentano questo meccanismo di resistenza¹⁴.

Osimertinib (AZD9291, Tagrisso®) è un potente inibitore irreversibile di EGFR di terza generazione, capace di legarsi al residuo di cisteina 797 nel sito di legame dell'ATP formando un legame covalente¹⁶. Osimertinib ha dimostrato di possedere un'attività significativa sia in linee cellulari portatrici della mutazione attivante di EGFR, sia in linee cellulari con la contemporanea presenza della mutazione attivante e della mutazione di resistenza T790M, bassa attività per il recettore EGFR *wild type*, ed è dotato di permeabilità a livello della barriera ematoencefalica¹⁸. I risultati del *trial* AURA3, studio randomizzato di Fase III, che confronta Osimertinib *versus* chemioterapia a base di doppietta di platino, conferma la superiorità in termini di efficacia clinica (PFS 10 mesi vs 4,4 mesi, ORR 71% vs 31%) ed evidenzia inoltre un ottimo profilo di tolleranza con minor incidenza e gravità (> 3) di eventi avversi terapia correlati *versus* la chemioterapia (23% vs 47%)¹⁷. I dati riportati dalla letteratura, in particolare lo studio AURA I e AURA II, hanno permesso l'approvazione da parte dell'agenzia regolatoria americana (Food and Drug Administration) nel novembre 2015, del farmaco per l'utilizzo in clinica e conseguentemente le attuali linee guida del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) lo raccomandano come seconda linea terapeutica in pazienti affetti da NSCLC in fase avanzata o metastatica dopo progressione ad un EGFR-TKI che hanno sviluppato la T790M. Successivamente anche l'European Medicine Agency (EMA) a febbraio 2016 ha approvato le medesime indicazioni¹⁹. In considerazione dell'importanza della terapia personalizzata, basata sulla *target therapy*, risulta di basilare nell'approccio al paziente con NSCLC localmente avanzato o metastatico che ha sviluppato resistenza acquisita a EGFR, un adeguato *timing* e identificazione della mutazione T790M. Le attuali linee guida NCCN/IASLC/AIOM raccomandano in prima linea l'esecuzione di una biopsia liquida per l'identificazione della mutazione T790M, in quanto metodica facilmente accessibile, solo in caso di negatività della ricerca suggeriscono come secondo *step*, l'indicazione a una re-biopsia¹⁹ (Fig. 3).

Figura 3 – Algoritmo linee guida per identificazione mutazione T790M²⁰.

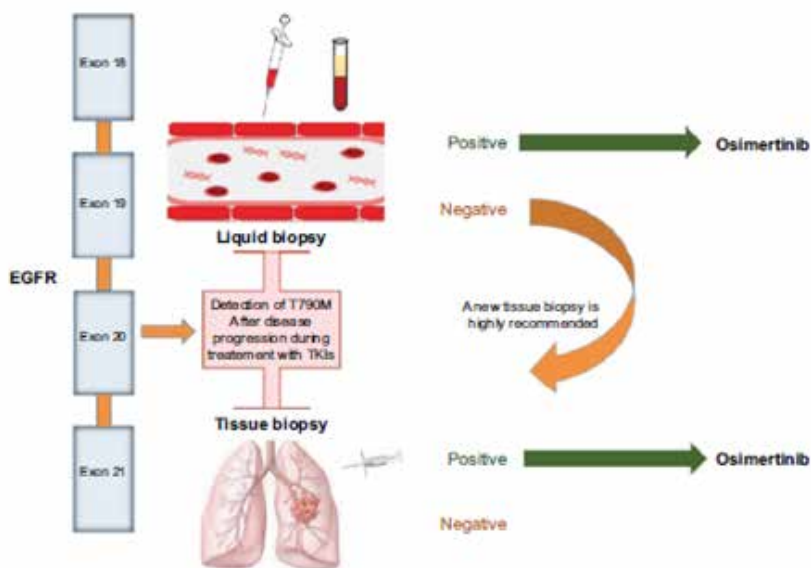


Figure 2 ctDNA genotyping for EGFR T790M. Abbreviations: EGFR, epidermal growth factor receptor; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

2. Scopo del lavoro

Nel 60% dei pazienti con NSCLC localmente avanzato (stadio IIIB non suscettibile di trattamento loco regionale e stadio IV) con mutazione attivante EGFR, trattati con EGFR-TKi in prima linea, si assiste inevitabilmente dopo circa 9-13 mesi, a una progressione di malattia. Il riscontro della mutazione di resistenza acquisita T790M a carico dell'esone 20 del EGFR, rappresenta un *biomarker* che guida la scelta terapeutica. Tali pazienti sono candidati alla terapia con TKi di terza generazione Osimertinib. Ciò si associa alla necessità di genotipizzazione mediante re-biopsia. Le attuali linee guida NCCN/IASLC/AIOM annoverano come primo *step* per genotipizzare EGFR la biopsia liquida, ovvero la ricerca della mutazione su DNA tumorale circolante (ctDNA), riservando la re-biopsia solo ai pazienti con risultato negativo. Lo scopo del nostro lavoro, basato su una revisione della letteratura e mediante l'analisi dei risultati sui nostri pazienti, è valutare se la re-biopsia possa invece rappresentare uno *step* imprescindibile.

3. Materiali e metodi

Nel presente studio sono stati valutati i dati relativi ai pazienti trattati con Osimertinib, afferenti alla SOD Oncologia Medica I AOUC, dal 1 febbraio 2016 al 30 novembre 2017. Sono stati inclusi 12 pazienti con un'età media di 67 anni (*range* 44-77) di cui 3 maschi (25%), 9 femmine (75%) con NSCLC localmente avanzato o metastatico portatori della mutazione di resistenza EGFR T790M documentata mediante biopsia liquida o biopsia polmonare.

4. Risultati

Le caratteristiche cliniche e inerenti la valutazione oncologica al momento della diagnosi sono riportate nella tabella 1.

Tabella 1 – Caratteristiche generali dei pazienti alla diagnosi.

Età	67 anni (range 44-77)		
Sesso	3 M (25%)		9 F (75%)
Abitudine al fumo	Non fumatori		Ex fumatori
	5/12 (41,6%)		6/12 (50%)
Stadio alla diagnosi	IIA		IV
	1/12 (8,3%)	IIB (8,3%)	IIIB (8,3%)
Istologia alla diagnosi	NSCLC adenocarcinoma		
	12 (100%)		
Valutazione EGFR alla diagnosi	Del Esone 19		Esone 21 L858R
	7/12 (58,3%)		5/12 (41,6%)
EGFR TKi	Getifinib		Afatinib
	4/12 (33,3%)	Erlotinib 3/12 (25%)	5/12 (41,6%)

Nella nostra coorte di 12 pazienti, 6 pazienti sono risultati ex fumatori (50%), 5 non hanno mai fumato (41,6%) e soltanto uno risulta essere un fumatore attivo al momento della diagnosi. In merito allo stadio di malattia alla diagnosi 9/12 pazienti, pari al 75%, presentavano malattia metastatica, 1 paziente stadio IIIB e soltanto 2/12 sono stati sottoposti a terapia chirurgica (1 stadio IIA, 1 stadio IIB). Tutti i pazienti presentavano diagnosi istologica di NSCLC non squamoso. Per quanto riguarda l'analisi mutazionale del gene EGFR effettuata alla diagnosi oncologica iniziale, o effettuata successivamente alla diagnosi di malattia avanzata, abbiamo osservato in 7 pazienti pari al (58,3%) la delezione dell'Esone 19, invece in 5 casi (41,6%) è stata riscontrata la mutazione puntiforme a carico dell'Esone 21 (L858R). Nove (75%) pazienti hanno ricevuto EGFR-TKi in prima linea di trattamento, in 3 pazienti (25%) il TKi è stato usato come seconda linea terapeutica. Cinque (41,6%) pazienti sono stati trattati con Afatinib, 4/12 (33,3%) con Getifinib, e 3/12 (25%) con Erlotinib. Alla progressione di malattia locale o metastatica, espressione di resistenza acquisita alla terapia con EGFR-TKi, tutti i pazienti sono stati sottoposti alla ricerca della mutazione T790M. In considerazione del performance status al momento della progressione di malattia, 7/12 (58,3%) pazienti hanno eseguito biopsia liquida, mediante la ricerca della mutazione sul DNA tumorale circolante (ctDNA), ottenuto mediante prelievo di sangue venoso periferico. In 6/7 pazienti (85,7%) la ricerca della mutazione è risultata positiva e hanno iniziato terapia con Osimertinib, senza eseguire una re-biopsia. In un caso (14,2%) la ricerca della mutazione mediante biopsia liquida è risultata negativa, pertanto ha eseguito re-biopsia polmonare TC guidata (campionate due lesioni a carico del lobo superiore destro) con riscontro su preparato istologico della mutazione T790M. Pertanto 1/7 pazienti pari al 14,2% dei casi, la biopsia liquida è risultata un falso negativo. Quattro su 12 (33,3%) pazienti hanno eseguito invece come primo *step* la re-biopsia polmonare (Tab. 2).

Tabella 2 – Ricerca mutazione T790M.

	Biopsia Liquida	Re-biopsia
T790M	7/12 (58,3%) 6/7 positivi (85,7%) 1/7 negativo (14,2%)	5/12 (41,6%) 5/5 positive (100%)

In 3 pazienti sono state eseguite biopsie bronchiali a livello della lesione vegetante visibile endoscopicamente. Nel quarto paziente è stato eseguito EBUS-TBNA (Endobronchial UltraSound-Transbronchial Needle Aspiration) a livello della stazione linfonodale 7 e 4R (PET positivi) e biopsia transbronchiale (TBB) sotto guida fluoroscopia della lesione. Due su 7 (28,5%) pazienti con riscontro della mutazione T790M su biopsia liquida, e che avevano iniziato terapia con Osimetirib, hanno presentato PD alla prima rivalutazione radiologica a tre mesi. Pertanto, è stato necessario eseguire re-biopsia. 1 paziente ha eseguito fibrobroncoscopia con EBUS-TBNA a livello della stazione linfonodale 7 e 8, l'altro paziente è stato sottoposto a biopsie epatiche multiple. L'esame istologico ha mostrato evoluzione con trasformazione fenotipica in entrambi i casi in SCLC (Small Cell Lung Cancer).

5. Discussione

Ad oggi, in relazione a una conoscenza sempre più approfondita ed esaustiva dei meccanismi biologici e patogenetici che sottendono alla trasformazione e proliferazione tumorale, l'approccio terapeutico ai pazienti può essere personalizzato e frutto di una dinamica valutazione multidisciplinare. L'individuazione di numerosi *target* molecolari, con conseguente sviluppo di farmaci in grado di inibire questi specifici bersagli hanno permesso di modificare radicalmente l'approccio al paziente con NSCLC localmente avanzato o metastatico. In questo scenario si inserisce la possibilità di terapia di seconda linea con Osimertinib nei pazienti con sviluppo di resistenza alla terapia con EGFR-TKi e mutazione T790M. Perentoria è la rivalutazione genotipica per la ricerca di tale mutazione. Spesso nel paziente in progressione di malattia locale o metastatica risulta difficile l'esecuzione di una re-biopsia per ottenere tessuto adeguato e idoneo per l'analisi mutazione. Pertanto, sono state ideate metodologie non invasive per la determinazione delle mutazioni di EGFR sulle cellule tumorali circolanti (CTC) o sul DNA tumorale circolante (ctDNA) attraverso prelievi ematici definite come biopsia liquida²¹⁻²⁶. Maheswaran et al hanno analizzato le CTC di 27 pazienti con NSCLC utilizzando la tecnologia Scorpion Amplification Refractory Mutation System (SARMS). Gli autori hanno osservato che l'analisi molecolare delle CTC rappresenta un metodo valido per il monitoraggio dei cambiamenti del genotipo tumorale in corso di trattamento. In questo studio, la sensibilità della biopsia liquida, per determinare la presenza di mutazioni del gene EGFR, è risultata del 92% per le CTC, e solo del 33% per il ctDNA²¹. Non ci sono sufficienti evidenze a supporto del valore prognostico della ricerca delle mutazioni di resistenza acquisite mediante CTC, pertanto tale metodica non è annoverata nelle ultime linee guida IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) per NSCLC²⁷. Nella pratica clinica, in relazione anche alla più facile modalità di esecuzione, viene eseguita la ricerca della mutazione su ctDNA. Weber et al hanno valutato invece la concordanza fra la ricerca delle mutazioni di EGFR con la biopsia liquida, con il risultato dell'analisi mutazionale effettuata su biopsia tissutale, analizzando prospetticamente 199 pazienti con NSCLC. Una mutazione attivante di EGFR è stata riscontrata nel 14% e nel 12% dei casi, rispettivamente con la biopsia tissutale e con

biopsia liquida. La concordanza globale è risultata pertanto del 91%²⁵. Nakamura et al hanno determinato la presenza della mutazione T790M nel DNA tumorale circolante di 10/19 pazienti esaminati (53%) in cui si era sviluppata una resistenza acquisita agli EGFR-TKI, utilizzando la metodologia *mutation-biased polymerase chain reaction* (PCR) quenching probe (MBP-QP)²³. Più recentemente Wang et al hanno descritto la presenza della mutazione T790M nel 43% di 135 pazienti diventati resistenti ai TKi analizzati retrospettivamente, utilizzando la Denaturing High-Performance Liquid Chromatography (DHPLC)²⁶. Anche Remon et al, nel recente studio pubblicato nel 2017, riconfermano i precedenti dati di letteratura, individuando mediante biopsia liquida la mutazione T790M nel 50% dei pazienti studiati²⁸. Lo studio AURA3, dimostrando l'efficacia terapeutica di osimertinib nel sottogruppo di pazienti con mutazione T790M su ctDNA, supporta il ruolo della biopsia liquida per la selezione dei pazienti¹⁶. Un altro problema legato alla sensibilità diagnostica, sia della biopsia liquida che della biopsia tissutale, è legato alla eterogeneità intratumorale e intermetastatica delle mutazioni di resistenza. Infatti, mentre le mutazioni attivanti di EGFR sono omogenee nel tumore primitivo e nei siti metastatici e costanti nel tempo, le alterazioni molecolari associate alla resistenza presentano una maggiore eterogeneità. All'interno di un unico sito tumorale possono essere riscontrati numerosi meccanismi di resistenza e molteplici meccanismi di resistenza possono essere individuati in diversi siti tumorali dello stesso paziente, suggerendo una natura policlonale della resistenza¹². Pertanto, se possibile, durante la re-biopsia è utile campionare diversi siti di malattia ed eseguire più prelievi a livello della stessa lesione. Anche dall'analisi dei dati estrapolati dalla nostra coorte di pazienti, la biopsia liquida ha mostrato una sensibilità del 57% in linea con i dati presenti in letteratura. Nei due pazienti 2/7 (28,5%) che non hanno avuto beneficio clinico con Osimertinib era presente una trasformazione fenotipica in SCLC. Anche in letteratura sono riportati casi di falsi positivi, imputabili alla ridotta presenza di DNA circolante rispetto a quello estraibile da tessuto²⁹. Pertanto, risulta indispensabile una re-biopsia prima dell'inizio della terapia con Osimertinib, in quanto nonostante la positività della mutazione T790M su ctDNA, da questo tipo di analisi non si possono ottenere informazioni in merito all'istotipo ed eventuali trasformazioni che precludono la terapia. In 1/7 dei nostri pazienti (14,2%) la biopsia liquida è risulta un falso negativo ed è pertanto stato necessario integrare il risultato con la re-biopsia polmonare. Le attuali linee guida NCCN/IASLC/AIOM raccomandano in prima linea l'esecuzione di una biopsia liquida per l'identificazione della mutazione T790M, in quanto metodica facilmente eseguibile, solo in caso di negatività della ricerca, suggeriscono come secondo *step*, l'indicazione a una re-biopsia. In conclusione, dall'analisi della letteratura, e dai nostri risultati preliminari su una coorte ristretta di pazienti, l'importanza di eseguire come primo *step* la re-biopsia, nasce dalla maggiore sensibilità di tale metodica, dalla possibilità di ritipizzazione fenotipica della neoplasia, e per ridurre l'incidenza di casi di falsi negativi.

Bibliografia

- 1 Rosell R., Carcereny E., Gervais R. *et al.* (2012) Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* XIII, 239-246.
- 2 Linee Guida AIOM, <<http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/linee-guida/>> (07/2019).

- 3 Park K., Yu C.J., Kim S.W. *et al.* (2016) First-line erlotinib therapy until and beyond response evaluation critin solid tumors progression in asian patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive NSCLCr: The aspiration study. *JAMA Oncol* II (3), 305-312.
- 4 Wang Z., Chen R., Wang S. *et al.* (2014) Quantification and dynamic monitoring of EGFR T790M in plasma cell-free DNA by digital PCR for prognosis of EGFR-TKI treatment in advanced NSCLC. *PLoS ONE* IX (11), e110780.
- 5 Sorensen B.S., Wu L., Wei W. *et al.* (2014) Monitoring of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor-sensitizing and resistance mutations in the plasma DNA of patients with advanced non-small cell lung cancer during treatment with erlotinib. *Cancer CXX* (24), 3896-3901.
- 6 Engelman J.A., Zejnullahu K., Mitsudomi T. *et al.* (2007) MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science CCCXVI* (5827), 1039-1043.
- 7 Ogino A., Kitao H., Hirano S. *et al.* (2007) Emergence of epidermal growth factor receptor T790M mutation during chronic exposure to gefitinib in a non small cell lung cancer cell line. *Cancer Res LXVII* (16), 7807-7814.
- 8 Blencke S., Ullrich A., Daub H. (2003) Mutation of threonine 766 in the epidermal growth factor receptor reveals a hotspot for resistance formation against selective tyrosine kinase inhibitors. *J Biol Chem CCLXXVIII* (17), 15435-15440.
- 9 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.
- 10 Pao W., Miller V.A. (2005) Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol XXIII* (11), 2556-2568.
- 11 Sequist L.V., Waltman B.A., Dias-Santagata D. *et al.* (2011) Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med III* (75), 75ra26.
- 12 Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. *et al.* (2013) Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res XIX* (8), 2240-2247.
- 13 Balak M.N., Gong Y., Riely G.J. *et al.* (2006) Novel D761Y and common secondary T790M mutations in epidermal growth factor receptor-mutant lung adenocarcinomas with acquired resistance to kinase inhibitors. *Clin Cancer Res XII* (21), 6494-6501.
- 14 Chmielecki J., Foo J., Oxnard G.R. *et al.* (2011) Optimization of dosing for EGFR-mutant non-small cell lung cancer with evolutionary cancer modeling. *Sci Transl Med III* (90), 90ra59.
- 15 Oxnard G.R., Lo P.C., Nishino M. *et al.* (2013) Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer VIII* (2), 179-184.
- 16 Ward R.A., Anderton M.J., Ashton S. *et al.* (2013) Structure and reactivity-based development of covalent inhibitors of the activating and gatekeeper mutant forms of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *J Med Chem LVI* (17), 7025-7048.
- 17 Mok T.S., Wu Y.L., Ahn M.J. *et al.* (2017) Aura investigators. osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive. *Lung Cancer CCCLXXVI* (7), 629-640.
- 18 Cross D.A., Ashton S.E., Ghiorghiu S. *et al.* (2014) AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov IV* (9), 1046-1061.
- 19 NCCN guidelines for NSCLC, <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf> (07/2019).
- 20 Sartapia M *et al.* (2017) Osimertinib in the treatment of non-small-cell lung cancer: design, development and place in therapy. *Lung Cancer (Auckl)*, 109-125.
- 21 Maheswaran S., Sequist L.V., Nagrath S. *et al.* (2008) Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med CCCLIX* (4), 366-377.

- 22 Taniguchi K., Uchida J., Nishino K. *et al.* (2011) Quantitative detection of EGFR mutations in circulating tumor DNA derived from lung adenocarcinomas. *Clin Cancer Res XVII* (24), 7808-7815.
- 23 Nakamura T., Sueoka-Aragane N., Iwanaga K. *et al.* (2011) A noninvasive system for monitoring resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors with plasma DNA. *J Thorac Oncol VI* (10), 1639-1648.
- 24 Oxnard G.R., Paweletz C.P. *et al.* (2014) Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res XX* (6), 1698-1705.
- 25 Weber B., Meldgaard P., Hager H. *et al.* (2014) Detection of EGFR mutations in plasma and biopsies from non-small cell lung cancer patients by allele-specific PCR assays. *BMC Cancer XIV*, 294.
- 26 Wang Z., Chen R., Wang S. *et al.* (2014) Quantification and dynamic monitoring of EGFR T790M in plasma cell-free DNA by digital PCR for prognosis of EGFR-TKI treatment in advanced NSCLC. *PLoS ONE IX* (11), e110780.
- 27 IASLC (2016), <<http://www.iaslc.org/articles/capiaslcamp-molecular-testing-guideline>> (07/2019).
- 28 Remon J., Caramella C., Jovelet C. *et al.* (2017) Osimertinib benefit in EGFRmutant NSCLC patients with T790M-mutation detected by circulating tumour DNA. *Ann Oncol XXVIII* (4), 78.
- 29 Thress K.S., Brant R., Carr T.H. *et al.* (2015) EGFRmutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer XC*, 509-515.

Idoneità quali-quantitativa dei prelievi nei carcinoidi

Anna Vizziello, Giuseppe Marcianò, Lorenzo Corbetta*

I. Introduzione

I carcinoidi costituiscono circa l'85% delle neoplasie del polmone a basso grado di malignità e l'1-2% di tutti i tumori polmonari. Non sono correlati al tabagismo o ad altri fattori ambientali, possono insorgere in ogni fascia d'età ed hanno la stessa incidenza nei due sessi. Sono caratterizzati dalla differenziazione neuroendocrina tipica delle cellule di Kulchitsky della mucosa bronchiale. Le cellule tumorali contengono granuli citoplasmatici neurosecretori elettrondensi e secernono polipeptidi ad attività ormonale. Occasionalmente fanno parte del quadro di una neoplasia endocrina multipla. Si localizzano, nella maggioranza dei casi, a livello centrale ed hanno una crescita molto lenta. Possono essere responsabili della cosiddetta sindrome da carcinoide, caratterizzata da *flush* cutaneo, cianosi, diarrea, crisi asmatiche, alterazioni neuropsichiche. Si associano a incremento della Enolasi Neurone Specifica (NSE), della cromogranina e dell'acido 5-idrossi-indolacetico. Possono accompagnarsi a secrezione ectopica di sostanze ormonali quali la 5-idrossi-triptamina, l'Ormone Adrenocorticotropo (ACTH), la vasopressina e l'insulina, responsabile delle manifestazioni cliniche ad essi correlate¹.

I carcinoidi dal punto di vista istologico si distinguono in tipici e atipici. I tipici sono tumori benigni, di dimensioni inferiori a 3 cm, con un coinvolgimento linfonodale nel 5-15% dei casi. La sopravvivenza a 5 anni è stimata attorno al 90-98% dei casi. I carcinoidi atipici presentano invece un decorso clinico più aggressivo, con dimensioni generalmente superiori ai 3 cm di diametro e riscontro di coinvolgimento linfonodale nel 40-48% dei casi. Le metastasi a distanza sono presenti nel 20% dei casi. La sopravvivenza a 5 anni è pari al 60%. La chirurgia rappresenta il trattamento di elezione. La resezione per via endoscopica, essendo frequentemente associata a rischio di emorragia, è riservata a pazienti ad alto rischio con ostruzione bronchiale sintomatica². La prognosi dei carcinoidi bronchiali è generalmente favorevole e strettamente correlata alle diverse caratteristiche dei due sottogruppi, con particolare riferimento alle dimensioni del tumore, all'angioinvasività, all'indice mitotico e di proliferazione, e al coinvolgimento linfonodale.

* Anna Vizziello e Giuseppe Marcianò, dirigente medico Broncoscopia Interventistica AOUS di Siena. Lorenzo Corbetta, professore associato di malattie dell'apparato respiratorio, Università di Firenze e UOC Pneumologia Interventistica – AOUC Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi di Firenze.

2. Obiettivi dello studio

La diagnosi di carcinoma polmonare viene effettuata mediante esami strumentali: Tomografia Computerizzata (TC) ad alta risoluzione; e mediante broncoscopia che ci permette di ottenere una diagnosi precisa mediante biopsie con pinza o agoaspirato. Le biopsie eseguite per via endoscopica presentano come complicanza maggiore il sanguinamento che, a causa dell'importante componente vasale dei carcinoidi, può essere talvolta massivo. Oggigiorno è necessario ottenere diagnosi con la metodica di prelievo cito-istologico più semplice ed efficace che garantisca il minor numero di complicanze nel corso della procedura. In broncoscopia flessibile una diagnosi ottenuta mediante citologico riesce in una grande maggioranza dei casi ad essere pienamente rappresentativa del tessuto oggetto di studio al pari di un esame istologico³. La tecnica dell'agoaspirato a fini diagnostici in broncoscopia può essere applicata e sufficiente per ottenere una diagnosi nel sospetto di carcinoma a fronte di una marcata riduzione del sanguinamento post bioptico se confrontato con il prelievo effettuato con pinza.

3. Materiali e metodi

Presso il nostro centro è stata condotta un'analisi retrospettiva dal 1 gennaio 2010 al 31 marzo 2017 su 172 pazienti con vegetazioni endobronchiali sottoposti a broncoscopia flessibile a scopo diagnostico di cui 60 (35%) sono risultati positivi per carcinoma endobronchiale. Di questi 39 (65%) sono stati sottoposti a biopsia e 21 (12%) ad agoaspirato. Le differenze significative tra le due metodiche sono state nelle complicanze durante la procedura ovvero in 3 casi (7,6%) sottoposti a biopsia si è riscontrato un sanguinamento che ha necessitato di trattamento con *laser argon*, al contrario in 5 casi (23%) sottoposti ad agoaspirato si è riscontrato esclusivamente un modesto sanguinamento risolto senza alcun trattamento (figg. 1-4)

4. Risultati

Sono stati sottoposti ad agoaspirato 172 pazienti presentanti vegetazione endobronchiale. In broncoscopia flessibile, in 60 casi (35%) si è ottenuta diagnosi di carcinoma: 14% (9) tipico, 86% (51) atipico; in 39 casi (65%) mediante biopsia della vegetazione endobronchiale, in 21 casi (35%) mediante agoaspirato (fig 5). Nel corso delle biopsie in 3 casi (7,6%) come complicanza si è presentato sanguinamento nel corso della procedura che ha necessitato trattamento con *laser argon*. Nel 23% (5) dei casi diagnosticati mediante agoaspirato si è riscontrato solo modesto sanguinamento risolto spontaneamente.

5. Conclusioni

In base alla nostra esperienza l'agoaspirato in broncoscopia flessibile di una vegetazione endobronchiale può essere raccomandato come un'efficiente modalità di diagnostica nelle vegetazioni endobronchiali sospette per carcinoidi e come procedura che garantisce minori complicanze rispetto alle biopsie endobronchiali.

Figura 1 – Carcinoide del ramo bronchiale segmentario B1.



Figura 2 – Ago TBNA in posizione.



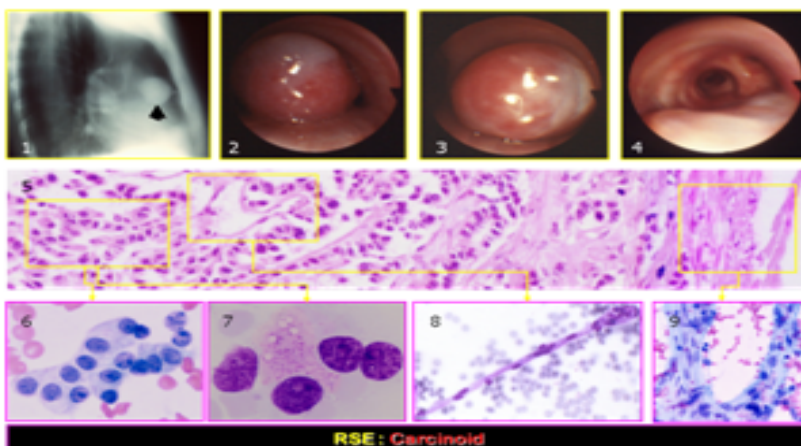
Figura 3 – Esecuzione agoaspirato.



Figura 4 – Modesto sanguinamento.



Figura 5 – Le figure citologiche dimostrano come è possibile valutare i singoli elementi del tessuto neoplastico: 1) clusters cellulari; 2) granuli intra-citoplasmatici; 3) figura a binario delle cellule endoteliali di capillare; 4) cellule capsula.



Bibliografia

- 1 Hammar S.P. (2008) *Neuroendocrine Tumors. Dail and Hammar's Pulmonary Pathology* vol. 2 (3rd) New York: Springer, 308-374.
- 2 Davila D.G., Dunn W.F., Tazelaar H.D., Pairolero P.C. (1993) Bronchial carcinoid tumors. *Mayo Clin Proc* LXVIII, 795-803.
- 3 Dixon R.K., Britt E.J., Netzer G.A. *et al.* (2016) Ten-year single center experience of pulmonary carcinoid tumors and diagnostic yield of bronchoscopic **biopsy**. *Lung* CXCIV (6), 905-910.

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 Zanon, *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 empolese*
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 Scamporrè, *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 Lazzaretto, *Cluster creativi per i beni culturali. L'esperienza toscana delle tecnologie per la conservazione e la valorizzazione*
 122. Maurizio De Vita (a cura di / edited by), *Città storica e sostenibilità / Historic Cities and Sustainability*
 123. Eleonora Berti, *Itinerari culturali del consiglio d'Europa tra ricerca di identità e progetto di paesaggio*
 124. Stefano Di Blasi (a cura di), *La ricerca applicata ai vini di qualità*
 125. Lorenzo Cini, *Società civile e democrazia radicale*
 126. Francesco Ciampi, *La consulenza direzionale: interpretazione scientifica in chiave cognitiva*
 127. Lucia Varra (a cura di), *Dal dato diffuso alla conoscenza condivisa. Competitività e sostenibilità di Abetone nel progetto dell'Osservatorio Turistico di Destinazione*
 128. Riccardo Roni, *Il lavoro della ragione. Dimensioni del soggetto nella Fenomenologia dello spirito di Hegel*
 129. Vanna Boffo (edited by), *A Glance at Work. Educational Perspectives*
 130. Raffaele Donvito, *L'innovazione nei servizi: i percorsi di innovazione nel retailing basati sul vertical branding*
 131. Dino Costantini, *La democrazia dei moderni. Storia di una crisi*
 132. Thomas Casadei, *I diritti sociali. Un percorso filosofico-giuridico*
 133. Maurizio De Vita, *Verso il restauro. Temi, tesi, progetti per la conservazione*
 134. Laura Leonardi, *La società europea in costruzione. Sfide e tendenze nella sociologia contemporanea*
 135. Antonio Capestro, *Oggi la città. Riflessione sui fenomeni di trasformazione urbana*
 136. Antonio Capestro, *Progettando città. Riflessioni sul metodo della Progettazione Urbana*
 137. Filippo Bussotti, Mohamed Hazem Kalaji, Rosanna Desotgiu, Martina Pollastrini, Tadeusz Łoboda, Karolina Bosa, *Misurare la vitalità delle piante per mezzo della fluorescenza della clorofilla*
 138. Francesco Dini, *Differenziali geografici di sviluppo. Una ricostruzione*
 139. Maria Antonietta Esposito, *Poggio al vento la prima casa solare in Toscana - Windy hill the first solar house in Tuscany*
 140. Maria Ranieri (a cura di), *Risorse educative aperte e sperimentazione didattica. Le proposte del progetto Innovascuola-AMELIS per la condivisione di risorse e lo sviluppo professionale dei docenti*
 141. Andrea Runfola, *Apprendimento e reti nei processi di internazionalizzazione del retail. Il caso del tessile-abbigliamento*
 142. Vanna Boffo, Sabina Falconi, Tamara Zappaterra (a cura di), *Per una formazione al lavoro. Le sfide della disabilità adulta*

143. Beatrice Töttössy (a cura di), *Fonti di Weltliteratur. Ungheria*
144. Fiorenzo Fantaccini, Ornella De Zordo (a cura di), *Saggi di Anglistica e Americanistica. Percorsi di ricerca*
145. Enzo Catarsi (a cura di), *The Very Hungry Caterpillar in Tuscany*
146. Daria Sarti, *La gestione delle risorse umane nelle imprese della distribuzione commerciale*
147. Raffaele De Gaudio, Iacopo Lanini, *Vivere e morire in Terapia Intensiva. Quotidianità in Bioetica e Medicina Palliativa*
148. Elisabete Figueiredo, Antonio Raschi (a cura di), *Fertile Links? Connections between tourism activities, socioeconomic contexts and local development in European rural areas*
149. Gioacchino Amato, *L'informazione finanziaria price-sensitive*
150. Nicoletta Setola, *Percorsi, flussi e persone nella progettazione ospedaliera. L'analisi configurazionale, teoria e applicazione*
151. Laura Solito e Letizia Materassi, *DIVERSE eppur VICINE. Associazioni e imprese per la responsabilità sociale*
152. Ioana Both, Ayşe Saraçgil e Angela Tarantino, *Storia, identità e canoni letterari*
153. Barbara Montecchi, *Luoghi per lavorare, pregare, morire. Edifici e maestranze edili negli interessi delle élites micenee*
154. Carlo Orefice, *Relazioni pedagogiche. Materiali di ricerca e formazione*
155. Riccardo Roni (a cura di), *Le competenze del politico. Persone, ricerca, lavoro, comunicazione*
156. Barbara Sibilio (a cura di), *Linee guida per l'utilizzo della Piattaforma Tecnologica PO.MA. Museo*
157. Fortunato Sorrentino, Maria Chiara Pettenati, *Orizzonti di Conoscenza. Strumenti digitali, metodi e prospettive per l'uomo del terzo 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'archeosismologia 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), *Imnesti e ibridazione tra spazi culturali*
171. Alberto Gherardini, *Squarci nell'avorio. Le università italiane e l'innovazione tecnologica*
172. Anthony Jensen, Greg Patmore, Ermanno Tortia (a cura di), *Cooperative Enterprises in Australia and Italy. Comparative analysis and theoretical insights*
173. Raffaello Giannini (a cura di), *Il vino nel legno. La valorizzazione della biomassa legnosa dei boschi del Chianti*
174. Gian Franco Gensini, Augusto Zaninelli (a cura di), *Progetto RIARTE. Raccontaci l'Ipertensione ARTERiosa*
175. Enzo Manzano, 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*
201. Carolina Flinz, Elena Carpi, Annick Farina (édité par), *Le guide touristique: lieu de rencontre entre lexique et images du patrimoine culturel. Vol. I*
202. Anna Margherita Jasink, Maria Emanuela Alberti (a cura di), *AKROTHINIA 2. Contributi di giovani ricercatori agli studi egei e ciprioti*
203. Marco Meli (a cura di), *Le norme stabilite e infrante. Saggi italo-tedeschi in prospettiva linguistica, letteraria e interculturale*
204. Lea Campos Boralevi (a cura di), *La costruzione dello Stato moderno*
205. Maria Renza Guelfi, Marco Masoni, Jonida Shtylla, Andreas Robert Formiconi (a cura di), *Peer assessment nell'insegnamento di Informatica del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia dell'Università di Firenze. Una selezione di elaborati di Informatica Biomedica prodotti dagli studenti*
206. Fabio Silari, *Massive Open Online Course. "Un audace esperimento di apprendimento distribuito" nelle università*
207. Raffaele Pavoni, *Gli sguardi degli altri. Filmare il paesaggio urbano come esperienza multi-culturale e multi-identitaria*
208. Luigi Barletti, Giorgio Ottaviani, *Il premio Laboratorio Matematico "Riccardo Ricci" 2014-2016*
209. Josep-E. Baños, Carlo Orefice, Francesca Bianchi, Stefano Costantini, Good Health, Quality Education, Sustainable Communities, Human Rights. *The scientific contribution of Italian UNESCO Chairs and partners to SDGs 2030*
210. Lorenzo Corbetta (a cura di), *Hot Topics in Pneumologia Interventistica. Volume 3*

