

LA FIBROBRONCOSCOPIA NELLA DIAGNOSI E NELLA TERAPIA DEL TUMORE POLMONARE

Dott. Dario Ballabio

U. O. DI CHIRURGIA TORACICA—SERVIZIO DIPARTIMENTALE DI ENDOSCOPIA RESPIRATORIA

A. O. SAN GERARDO—MONZA

La fibrobroncoscopia è una metodica che consente l'esplorazione ed il campionamento dell'albero tracheobronchiale (e strutture adiacenti) fino ai rami subsegmentari e del parenchima polmonare. Può essere utilizzata a fini diagnostici (broncoscopia diagnostica) o terapeutici (broncoscopia operativa). Si effettua con broncoscopio flessibile e/o rigido.

Mortalità e Complicanze: i dati sono variabili a secondo degli studi, vengono indicate mortalità di 0.01% e complicanze maggiori di 0.04% in uno studio di Credde del 1974 e mortalità di 0.02 con complicanze maggiori pari a 0.3 in un altro studio di Suratt del 1976. Le complicanze sono per la maggior parte dei casi *cardiache*: aritmie, ischemia, edema polmonare, crisi ipertensive e *respiratorie*: ipossiemia, ipercapnia, pneumotorace, broncospasmo, laringospasmo, emottisi

Indicazioni alla broncoscopia nella neoplasia polmonare

I dati di prevalenza di fumatori nella popolazione italiana (fonte ISTAT) concordano con il quadro offerto dagli indicatori epidemiologici: la riduzione dei fumatori maschi è chiara a partire dal 1980 (da 55% nel 1980 a 32% nel 2000). Mentre la percentuale di fumatrici si avvicina a quella maschile (da 11% nel 1970 a 18% nel 2000), ma sembra stabile nell'ultimo decennio

Il tumore polmonare rappresenta ancora oggi una patologia diagnosticata tardivamente in cui la resezione chirurgica è possibile solo nel 30% dei pazienti. La sopravvivenza a 5 anni nei pazienti operati è rispettivamente: in stadio IA: 60%, N0-N1: 50%, N2: 10%. La radicalità nell'intervento chirurgico viene raggiunta nel 30%.

Dati recenti, pubblicati da Claudia I. Henschke (NEJM 2006) riportano una sopravvivenza in Stadio Ia dell'88% a 10 aa. Tali dati si riferiscono ad un grande studio multicentrico (Early Lung Cancer Action Project : ELCAP), svolto dal 1993 al 2005, in cui pazienti con elevato rischio di sviluppo di tumore al polmone venivano sottoposti a TAC a basso dosaggio di radiazione con follow up dai 7 ai 18 mesi successivi. La principale misura di valutazione dei risultati era il tasso di sopravvivenza cancro-polmone specifico a dieci anni.

Pastorino et altri hanno mostrato perplessità relativamente a questi dati in quanto la valutazione è fatta con TAC al baseline e dopo 1 anno. Nella maggior parte dello studio

mancono dati a 2 anni. Inoltre la mortalità cumulativa a 5 anni di pazienti diagnosticati in stadio I cade drammaticamente avvicinandosi ai soggetti non sottoposti a screening. Possibile spiegazione: lo screening radiologico può diagnosticare in stadio precoce tumori a lenta crescita, ma non è in grado di prevenire tumori polmonari più aggressivi e che danno origine a metastasi a distanza in fase precoce

Prospettive: combinando lo screening radiologico con la ricerca genomica e proteo genomica nell'ambito di studi randomizzati, sarà possibile ottenere nuove e decisive conoscenze su tale patologia eterogenea e multifocale, comprendere basi biologiche del rischio individuale di tumore polmonare e migliorare trattamento

E' noto che 95% dei pazienti affetti da neoplasia richiede cure palliative. Inoltre il 30% dei pazienti presenta ostruzioni tracheali e dei bronchi principali con insufficienza respiratoria, emottisi ed infezioni.

La **broncoscopia** trova indicazione nella neoplasia polmonare non solo nella diagnosi ma anche nel trattamento e nella terapia palliativa.

La broncoscopia deve essere richiesta in tutti i casi in cui vi siano sintomi o immagini radiologiche sospette per neoplasia pensare ad una neoplasia.

Le neoplasie polmonari possono essere **centrali** o **periferiche**.

Bisogna tenere presente che in caso di **lesioni centrali** (a crescita endobronchiale, vegetanti) la radiografia del torace può essere completamente negativa pertanto il solo sintomo di tosse, emoftoe, disventilazione, febbre, deve comunque fare pensare ad una neoplasia.

Le **lesioni periferiche** possono essere:

addensamenti polmonari periferici definiti come lesioni che, su base TC si presume originino dai bronchi non esplorabili con broncoscopio e si collochino alla periferia del parenchima polmonare. In tale caso la broncoscopia è indicata per approccio biptico qualora sia richiesta qualificazione isto-patologica, inoltre andrebbe effettuata con sistema di guida (fluoroscopia, EBUS, Tac scopia). Come strumento di prelievo andrebbe utilizzato agoaspirato trans bronchiale (TBNA) possibilmente in associazione ad altre metodiche.

noduli solitari polmonari definiti come lesioni isolate con diametro di < 3 cm non associati ad atelettasia o linfadenopatie mediastiniche, nei quali fino a poco tempo fa non vi era accordo nella esecuzione della broncoscopia. Nella III Consensus Conference 2006 la broncoscopia in presenza di nodulo solitario polmonare può essere indicata per l'acquisizione della diagnosi cito-istologica, per escludere carcinomi sincroni delle vie aeree, presenti secondo alcuni studi nel 12% dei casi (Chest 1995), per individuare eventuali varianti anatomiche bronchiali e per localizzare il bronco segmentario tributario della lesione

Frequentemente ci si trova di fronte a pazienti fumatori o ex fumatori, bronchitici cronici trattati con broncodilatori e/o e steroidi inalatori da molti anni che improvvisamente hanno peggioramento clinico poco responsivo alla abituale terapia. In questa tipologia di paziente la broncoscopia è da richiedere sempre, previa TC del torace. E' da ricordare che una opacità polmonare non meglio identificata è potenzialmente un tumore maligno e dovrebbe essere considerata tale fino a prova contraria.

A maggior ragione nel caso in cui anche la radiografia standard del torace sia già positiva (atelettasia, opacità parenchimali, infiltrati persistenti, ingrandimento ilare, allargamento mediastinici, versamenti pleurici, sospetto di pneumopatia infiltrative diffuse deve essere richiesta TC del torace e quindi broncoscopia.

Controindicazioni

Per effettuare una broncoscopia serve il consenso informato del paziente e debbono essere prese in considerazione alcune condizioni considerare al altissimo ed alto rischio. Ci si riferisce a situazioni che determinano grave insufficienza respiratoria, cardiopatie (es IMA recente < 6 sett, aritmie cardiopatie ischemiche e coagulopatie. (verranno illustrate in dettaglio)

Broncoscopia nella diagnostica di patologia neoplastica polmonare:

La broncoscopia dovrebbe essere sempre preceduta da TAC del torace affinché l'esame endoscopico sia più mirato e non debba essere ripetuto. Un paziente con evidenza clinica o radiologica suggestiva di neoplasia polmonare richiede tre diverse linee di indagini:

1. diagnosi, inclusa classificazione istologica specifica
2. stadiazione
3. stabilire la resecabilità o la non resecabilità della neoplasia

Le neoplasie primitive del polmone originano in larga parte dalla parete bronchiale: tumori benigni, benigni con possibile evoluzione maligna e maligni come il carcinoma tracheobronchiale: dal punto di vista endoscopico le neoplasie tracheobronchiali possono presentarsi con quadri molteplici e variamente combinati endoluminali o extraluminali

Vi sono aspetti endoscopici espressione diretta di neoplasia: formazioni endoluminali (vegetazione e necrosi), infiltrazione di parete e aspetti endoscopici espressione indiretta di neoplasia: stenosi con occlusione bronchiale, compressione e deformazione, edema.

Per la diagnosi di patologia neoplastica ed istotipo si ricorre alla **broncoscopia ispettiva** con **broncoaspirato**, **brushing** e **biopsia**. Talvolta con l'utilizzo di

broncoscopio flessibile e/o rigido è addirittura possibile rimuovere completamente la neoplasia come ad esempio nel carcinoide tipico che presenti sviluppo endoluminale e base di impianto di piccole dimensioni.

A volte tali metodiche non sono sufficienti o non completamente idonee per una diagnostica e si deve ricorrere a metodiche più complesse quali:

TBNA: tecnica che viene utilizzata quando vi sia compressione tracheobronchiale estrinseca e per valutare i linfonodi mediastici e consiste nell'introdurre un ago nei pacchetti linfonodali o nella massa sottomucosa e raccogliere materiale per esame isto/citologico.

EBUS: eco endoscopia con ultrasuoni: utilizza sonde miniaturizzate che lavorano a scansione radiale meccanica utilizzabili per lo studio in dettaglio delle lesioni sospette della parete bronchiale (impiego della eco endoscopia che permette ad esempio di visualizzare linfonodi di piccole dimensioni)

Broncoscopia con auto fluorescenza: permette di rilevare con uno speciale broncoscopio lesioni della mucosa non visibili con il broncoscopia standard a luce bianca, come le displasie, il carcinoma in situ, carcinoma "early invasive". Si sfrutta la fluorescenza farmacologicamente indotta con marcatore di fluorescenza esogena per via inalatoria quindi si sollecita l'eccitazione del componente tissutale per mezzo di luce blu (390-460 nm).

Broncoscopia operativa

Può essere considerata procedura chirurgica e viene eseguita prevalentemente con broncoscopio rigido, in anestesia generale per permettere la ventilazione del paziente ed il trattamento di eventuali complicanze. L'endoscopia offre possibilità terapeutiche con **risultati efficaci e immediati** nella disostruzione delle vie aeree mediante la **fotocoagulazione laser, coagulazione con plasma di argon, endoprotesi**. Tali procedure vengono impiegate per lesioni neoplastiche benigne e maligne, nel trattamento di "early cancer", talvolta in modo sequenziale ad esempio posizionando stent dopo trattamento laser allo scopo di mantenere pervie le vie aeree e/o come supporto per la parete tracheo-bronchiale affetta da neoplasia.

Risultati più **dilazionati nel tempo** ma ugualmente efficaci, nell'ambito della broncoscopia operativa, sono **crioterapia, terapia fotodinamica (PDT) e brachiterapia**.

Laserterapia:

per la laserterapia disostruttiva il Neodimium YAG è ancor oggi il più usato per la sua capacità di penetrazione (circa 3-5 mm) e di contemporanea emostasi. Il raggio infrarosso (invisibile) viene accoppiato a raggi di puntamento dello spettro visibile. La radiazione è trasmessa attraverso fibre ottiche al quarzo; la potenza è regolabile a 100W ed emessa in continuo o per pulsazioni ad intervalli. Le apparecchiature più moderne anche se discretamente ingombranti, sono trasportabili e sono dotati di sistemi di raffreddamento interno che non necessita di collegamento alla rete idrica. L'effetto è la coagulazione e, a temperature sopra i 100° C di vaporizzazione dei tessuti. In endoscopia tracheobronchiale il laser è applicabile sia i broncoscopi rigidi che con i flessibili. Per le caratteristiche di emissione in linea retta della radiazione, il Nd: YAG laser ha indicazione per neoplasie prevalentemente vegetanti, che ostruiscono il lume tracheale o dei grossi bronchi, causando insufficienza respiratoria. Indicazioni relative vi sono per tumori occupanti il lume di un bronco lobare quando comportano processi infettivi dell'albero bronchiale distrettuale o emottisi, ma nei bronchi lobari superiori il puntamento può essere difficile o impossibile.

La Laser terapia quando si tratti di neoplasie voluminose della trachea o dei bronchi principali, può essere attuata mediante il broncoscopio rigido, che permette controllo migliore delle complicanze e rimozione anche meccanica dei tessuti necrotici. Il broncoscopio flessibile è insostituibile nel trattamento di lesioni dei bronchi lobari. Qualora sia prevedibile un trattamento prolungato è preferibile introdurre il fibroscopio su un overtube che consenta una rapida estrazione e altrettanto rapido reinserimento dello strumento, nonché una più efficace aspirazione in parallelo e una migliore 'possibilità' di ossigenazione. Le procedure laser consentite in sola anestesia locale, associata a e blanda sedazione, sono solamente quelle che prevedono l'uso di broncoscopio flessibile, senza overtube, altrimenti è d'obbligo l'anestesia generale.

La distruzione laser è efficace in oltre 90% dei casi. Complicanze specifiche della metodica, che incidono per il 2,5-5% sono ostruzione acuta delle vie aeree, l'emorragia, PNX, perforazione delle vie aeree. La mortalità complessiva comprensiva delle complicanze cardiorespiratorie varia dallo 0.5% al 2% seconda delle casistiche

Coagulazione Plasma-Argon (APC)

Recentemente è stata introdotta una nuova tecnica di elettrocoagulazione non a contatto: la coagulazione con plasma di argon, che sfrutta la ionizzazione del gas quale medium per la trasmissione ai tessuti dell'energia elettrica ad alta frequenza.

La fonte di Argon fornisce un flusso definito di gas ed è accoppiata ad un generatore di corrente ad alta frequenza dotato di una funzione specifica capace di innescare la

ionizzazione del gas. L'Argon, gas inerte che non interferisce con i tessuti organici, viene veicolato da un catetere che alloggia in un elettrodo di tungsteno nella porzione terminale e viene ionizzato dal passaggio della corrente producendo scariche elettriche tra l'elettrodo e il tessuto secondo i principi dell'arco voltaico. Il passaggio di corrente avviene solo entro i 10 mm di distanza tra l'elettrodo e il tessuto, in linea retta, o curva, o radiale. L'applicazione della coagulazione è così più facile e sicura rispetto alla tecnica tradizionale a contatto, che può comportare un incollamento dell'elettrodo e pericolo di dispersione profonda dell'effetto coagulativo.

La coagulazione che ne risulta è uniforme, non influenzata dalle variabili cromatiche della lesione, di profondità costante non > 3 mm, poiché la superficie, coagulata per essiccamento, acquisisce un'elevata resistenza che impedisce l'ulteriore flusso di corrente. L'applicazione tangenziale della coagulazione è facile e non crea problemi di dispersione dell'effetto coagulativo a aree distanti dalla lesione.

Il flusso di gas, che ha luogo solo durante l'applicazione di corrente, ha una portata non superiore a 2 litri al minuto e provvede a mantenere pulito l'elettrodo e la superficie trattata. Data la limitata penetrazione in profondità della coagulazione la possibilità di perforazione della parete è molto ridotta rispetto ad altre tecniche di coagulazione. Nonostante le casistiche siano ancora limitate, l'applicazione dell'APC anche in trachea e nei bronchi principali sembra avere la stessa efficacia della fotocoagulazione laser. Per le sue peculiari caratteristiche (applicazione tangenziale e la minore profondità della coagulazione) l'APC è indicato in prima scelta nelle sedi periferiche segmentarie o nei bronchi lobari superiori o, dopo il laser, nel trattamento della base di impianto delle masse della trachea e dei bronchi principali poiché per masse neoplastiche di grosse dimensioni il tempo di applicazione necessario per un completo debulking è notevolmente superiore a quello del laser.

Crioterapia

È una tecnica sicura e non costosa ma si basa sulla necrosi cellulare e non è indicata nel trattamento in sedi critiche, richiede tempo per il raggiungimento di risultati soddisfacenti e la formazione e la caduta dell'escara può determinare ostruzione acuta delle vie aeree.

Terapia fotodinamica (PDT)

Il paziente riceve un derivato dell'ematoporfirina (Photophrin), farmaco fotosensibilizzante, e.v. (2.5-54.0 mg /Kg) 48 ore prima dell'utilizzo di luce (argon laser); la ematoporfirina si distribuisce nell'organismo raggiungendo un'alta concentrazione nei tessuti neoplastici che esposti alla luce laser, con specifiche

lunghezze d'onda, subiscono una reazione fotodinamica con un processo di necrosi del tumore

I pazienti non devono esporsi alla luce solare per 4 settimane. Ripetibile dopo 48 ore dal primo trattamento. Dopo 5 gg dalla prima PDT broncoscopia con debridement di routine

Trova applicazione oltre che nelle neoplasie avanzate in combinazione con RT, CT e YAG, negli Early central lung cancer (ECLC) (generalmente carcinoma a cellule squamose), che per comorbidità cardiorespiratorie o qualunque altra ragione (ad esempio sede della neoplasia che non permetta resecabilità) non possano sottoporsi ad intervento chirurgico. L'ECLC è definito come tumore maligno evidente all'esame ispettivo broncoscopico e accessibile ad esame cito-istologico, confinato al lume ed alla parete bronchiale, radiologicamente occulto e senza metastasi mediastiniche, linfonodali o a distanza.

E' tecnica più costosa del laser e richiede ospedalizzazione più lunga, pertanto si tende a preferire il laser per le urgenze

Endoprotesi

Le endoprotesi tracheali e bronchiali proposte in questi anni hanno reso la protesizzazione delle vie respiratorie un procedimento efficace e relativamente semplice, effettuabile anche con il solo monitoraggio radiologico meglio se associato a controllo con endoscopio flessibile. Il posizionamento, attraverso endoscopio rigido è obbligatorio solo per le protesi di silicone di Dumon, o quelle di Hood e di Freitag peraltro gravate da complicanze la più importante delle quali è la dislocazione che può provocare ostruzione acuta della trachea. Tuttavia nella loro conformazione a Y sono le uniche applicabili a tumori in sede carinale

Le nuove protesi metalliche espansibili, applicabili solo per la palliazione di stenosi neoplastiche perché non più rimovibili, si sono mostrate efficaci, ben tollerate e complementari alla disostruzione mediante laser o APC. Vantaggi: possono essere posizionati senza preventiva dilatazione anche per stenosi marcate, non causano l'occlusione di orifici bronchiali. Pertanto il tessuto neoplastico può crescere nelle loro maglie, dislocando, anche se raramente, la protesi.

Brachiterapia

Applicazione della radioterapia mirata mediante fonti radiogene portate a ridosso della lesione neoplastica è detta brachiterapia e ha il vantaggio di poter erogare dosi terapeutiche nella sede di applicazione risparmiando i tessuti degli organi adiacenti. In caso di tumori tracheobronchiali la fonte radiogena, costituita da un filo sul quale sono

alloggiati semi di Iridio 192 (2 per cm), viene fatta scorrere dentro un catetere preventivamente posizionato, per via endoscopica transnasale e sotto controllo fluoroscopico, nel tratto di via aerea sede della lesione. La parte distale del catetere deve essere posizionata possibilmente alcuni cm oltre la lesione da trattare. Rimosso l'endoscopio, il catetere viene fissato al naso con il cerotto.

I margini prossimali e, quando possibile distali della lesione da trattare vengono identificati endoscopicamente e quindi marcati esternamente sul torace con markers radiopachi che serviranno per il corretto posizionamento della fonte radiogenas che deve comprendere almeno 1 cm di margine libero distale e prossimale. La dose per singola applicazione e il numero di applicazioni vengono stabilite in base alle dimensioni endoluminali della neoplasia risultanti dalla broncoscopia e a quelle extraluminali desunte dalla TC. Il trattamento attualmente piu' usato è quello detto ad alte dosi , che pur con lo svantaggio di una somministrazione frazionata (necessita di broncoscopie multiple), ha il vantaggio di essere di rapida applicazione (da 1 a 5 minuti a seconda del decadimento della fonte radiogena). La dose generalmente usata è di 30 Gy frazionata in 6 sedute

La brachiterapia è spesso trattamento complementare alla RT esterna, alla disostruzione laser o APC o allo stenting indicata anche dopo trattamento di recidive dopo RT. Intervallo da osservare dopo RT è di un mese, dopo laser una settimana.

I risultati della brachiterapia sono significativi soprattutto nei pazienti con massa extrabronchiale < 5 cm con risposte del 100%, Rispondono meglio i pazienti con recidiva a distanza di un anno dalla RT (83% di risposte) rispetto a quelli con recidiva precoce. Le prove di funzionalità respiratoria e il quadro radiologico risultano migliorati rispettivamente nel 25-65% e nel 25-75% dei pazienti mentre l'obiettività endoscopica mostra risposte in tre quarti dei pazienti.

Complicanze gravi sono osservabili in circa il 10% dei pazienti e comprendono fistole aerodigestive o pleuriche, ascessi polmonari e necrosi bronchiale. Emorragie gravi, anche massive e letali si verificano a distanza nel 25-50% dei pz ma spesso è presente recidiva sanguinante della neoplasia.

Conclusioni: Le neoplasie polmonari primitive e metastatiche spesso determinano ostruzione delle vie aeree con conseguente grave impedimento respiratorio meccanico. Anche se non migliorano significativamente l'attesa di vita, le terapie palliative di disostruzione delle vie aeree possono avere un impatto positivo sulla qualità di vita del paziente.

Le attuali tecniche endoscopiche e la brachiterapia consentono un rapido risultato in gran parte dei pazienti, talora anche a basso costo (APC) Tuttavia anche quelle a

costo elevato sembrerebbero economicamente vantaggiose tenendo conto dei costi delle terapie di supporto a pazienti altrimenti gravemente compromessi.

E' comunque importante sottolineare che tutte le terapie endoscopiche siano da scegliere in base alle caratteristiche dell'ostruzione e integrate nel contesto di un approccio globale del paziente con le terapie (farmacologiche e/o radioterapiche) in grado di consolidarne i risultati. La brachiterapia, che si avvale di un significativo apporto dell'endoscopia nel delimitare il target e nella tecnica di posizionamento, ha un importante ruolo terapeutico nelle recidive e può essere associata e consolidare i risultati di RT esterna, della laserterapia e dello stentino.