

Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline

M. Polkowski¹, A. Larghi², B. Weyand³, C. Boustière⁴, M. Giovannini⁵, B. Pujol⁶, J.-M. Dumonceau⁷

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical Centre for Postgraduate Education and Department of Gastroenterology, The M. Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Warsaw, Poland

² Digestive Endoscopy Unit, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

³ CHU Mont-Godinne, Université catholique de Louvain, Yvoir, Belgium

⁴ Department of Digestive Endoscopy, Hôpital Saint Joseph, Marseille, France

⁵ Endoscopic Unit, Paoli-Calmettes Institut, Marseille, France

⁶ Department of Gastroenterology, Hôpital Privé Jean Mermoz, Lyon, France

⁷ Service of Gastroenterology and Hepatology, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1291543> *Endoscopy* 2012; 44: 190–205

Corresponding author: Andrew M. Veitch

Apprendimento, tecnica e complicanze della agobiopsia in corso di eco-endoscopia (EUS): linea guida tecnica della Società Europea di Endoscopia Gastrointestinale (ESGE)

Traduzione a cura di Ilaria Tarantino

Endoscopy Unit ISMETT/UPMC - Palermo, Italy

Coordinamento a cura di Maria Caterina Parodi*, Matteo Neri**, Antonio Pisani***

* Consigliere Coordinatore Commissione Politica e Affari generali SIED

** Consigliere Coordinatore Commissione Scientifica SIED

*** Consigliere Coordinatore Commissione Medico-Legale SIED

Questo articolo illustra gli attuali orientamenti della European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) sul campionamento sotto guida ecoendoscopica (EUS), sia riguardo l'aspirazione mediante ago sottile EUS-guidata (EUS-FNA) che sulla biopsia Trucut EUS-guidata. La prima parte (Linee guida cliniche) si concentra sui risultati ottenuti con il campionamento EUS-guidato, sul ruolo di questa tecnica nella gestione del paziente, e fornisce indicazioni sulle indicazioni di impiego. Le linee guida tecniche si concentrano sul training, sulla tecnica, sulle complicanze e la gestione dei campioni. Questioni tecniche volte a massimizzare la resa diagnostica [ad esempio, valutazione cito-patologica rapida in situ (ROSE), diametro dell'ago, isolamento microcore per esame istopatologico ed adeguato numero di passaggi] vengono discusse per fornire indicazioni a seconda dei vari setting, tra cui le lesioni pancreatiche cistiche e solide, i tumori della sottomucosa e i linfonodi. Le Linee guida cliniche si rivolgono principalmente a gastroenterologi, oncologi, internisti e chirurghi, mentre le Linee guida tecniche si rivolgono principalmente a endoscopisti che eseguono l'EUS-FNA/B. È disponibile un sommario di due pagine con i gradi di evidenza e le raccomandazioni.

1. INTRODUZIONE

Le attuali linee guida tecniche affrontano tematiche inerenti il training, le tecniche, le complicanze e il trattamento di campioni ottenuti tramite EUS-FNA o biopsia Trucut EUS-guidata (EUS-TCB). I risultati della metodica nelle diverse indicazioni, il ruolo di questa tecnica nella gestione del paziente e le raccomandazioni sul suo utilizzo vengono discussi nelle Linee guida cliniche della ESGE [1].

2. METODI

Le presenti linee guida sono state commissionate e finanziate dalla ESGE. Il metodo per lo sviluppo delle linee guida è stato simile a quello utilizzato per le altre linee guida ESGE [2, 3]. Brevemente, sono stati formati dei sottogruppi ognuno contenente una serie di domande chiave ben definite. Il presidente della commissione ha collaborato con i leader di ciascun sottogruppo per identificare termini di ricerca pertinenti che includessero sempre, come minimo, "eco-

grafia endoscopica” e parole pertinenti le specifiche domande chiave. Ogni domanda chiave include una tabella di evidenze basate su meta-analisi o studi controllati randomizzati, se disponibili; in altri casi sono stati inclusi studi caso-controllo, analisi retrospettive e case series.

Il numero di articoli selezionati per ciascuna task force viene indicato nella tabella delle evidenze. I livelli di evidenza e i gradi di raccomandazione utilizzati in queste linee guida sono quelli raccomandati dallo Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (Tabella 1) [4]. I sottogruppi hanno approvato le proposte, successivamente presentate all’intero gruppo per una discussione generale durante i due meeting nel 2010 e 2011. La versione successiva delle

linee guida è stata discussa tramite e-mail fino a raggiungere un accordo unanime. Le ricerche sono state ripetute a febbraio 2011 (data da considerare in caso di futuri aggiornamenti). La bozza finale è stata approvata da tutti i membri del *Guideline development group*, inviata ai singoli membri dell’ESGE ad aprile 2011 e dopo avere inserito i loro commenti è stata approvata dal direttivo ESGE prima di essere sottoposta a *peer review* internazionale.

La versione finale riveduta è stata approvata da tutti i membri del *Guideline development group* prima della pubblicazione. Le dichiarazioni di evidenza e le raccomandazioni sono in corsivo, le conclusioni e le raccomandazioni chiave sono in grassetto. Le linee guida verranno rivedute nel 2014, o prima se necessario.

Tabella 1 - Definizioni di categorie per livelli di evidenza e gradi di raccomandazione utilizzate in queste linee guida [4]

Livello di evidenza	
1 ++	Metanalisi di elevate qualità, revisioni sistematiche di trials, trials con rischio molto basso di bias
1 +	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di trials, trials a basso rischio di bias
1 –	Metanalisi, revisioni sistematiche, trials con alto rischio di bias
2 ++	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o studi di coorte; studi caso-controllo o di coorte di elevate qualità con basso rischio di fattori confondenti, bias o possibilità che le associazioni trovate siano casuali
2 +	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti, con rischio moderato di fattori confondenti, bias o possibilità che le associazioni trovate siano casuali
2 –	Studi caso-controllo o di coorte con elevato rischio di fattori confondenti, bias o possibilità che le associazioni trovate siano casuali
3	Studi non analitici, esempio case reports e cases series
4	Opinioni di esperti
Gradi di raccomandazione	
A	Almeno una metanalisi, review sistematica, o trial di qualità 1++ direttamente applicabile alla popolazione target, o una review sistematica di trials o una larga evidenza basata principalmente di evidenze 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e dimostranti una complessiva consistenza dei risultati
B	Un’ampia evidenza che include studi di tipo 2 ++ direttamente applicabili alla popolazione target e che dimostrano complessiva consistenza di risultati o evidenze estrapolate da studi 1++ o 1+
C	Un’ampia evidenza che include studi 1 – o 2 + e direttamente applicabili alla popolazione target e dimostranti una complessiva consistenza di risultati o evidenze estrapolate da studi 2 ++
D	Evidenze 2 – , 3 o 4 o evidenze estrapolate da studi 2+

3. RIEPILOGO DELLE DICHIARAZIONI E DELLE RACCOMANDAZIONI

APPRENDERE LA EUS-FNA

La EUS-FNA è una estensione della EUS. Tutti gli endoscopisti che hanno riportato la propria curva di apprendimento per la EUS-FNA avevano una precedente esperienza con la EUS. Il materiale disponibile per l'apprendimento della EUS-FNA comprende materiale didattico tradizionale (libri, video, etc), vari tipi di simulatori e maiali vivi. Tra i modelli animali disponibili per la formazione "sul campo", i maiali vivi sono i più realistici e possono essere utili per migliorare la tecnica della EUS-FNA sebbene non siano ampiamente disponibili. Il processo di apprendimento della EUS-FNA è stato studiato esclusivamente per le lesioni pancreatiche solide. Ha mostrato una curva di apprendimento con una crescente sensibilità per la diagnosi citopatologica del tumore (raggiungendo l'80% dopo 20-30 EUS-FNA), una diminuzione dei passaggi necessari per ottenere risultati adeguati (raggiungendo una media di 3 dopo 150 EUS-FNA) ma con nessuna variazione nella percentuale di complicanze. In tutti gli studi riportati, l'esame rapido di campioni cito-istologici [Rapid On-Site Examination, ROSE] è stato utilizzato per guidare il numero di passaggi necessari di FNA (livello di evidenza 2+).

Il discente dovrà dimostrare di possedere competenze in ambito di EUS lineare prima di poter eseguire una EUS-FNA. Si sconsiglia l'auto-apprendimento della EUS-FNA. Si raccomanda invece un uso combinato dei diversi simulatori e, ove disponibili, di maiali vivi durante la formazione sulla EUS-FNA. Si consiglia di eseguire, sotto supervisione, almeno 20-30 EUS-FNA di lesioni pancreatiche e non-pancreatiche con il ROSE, prima di valutare la competenza su queste tecniche (grado di raccomandazione C). L'approccio con ROSE è preferibile, tuttavia una valida alternativa può essere la supervisione diretta da parte di un ecoendoscopista esperto in EUS-FNA. È consigliata la collaborazione con un citopatologo esperto nella valutazione dei campioni EUS-FNA (grado di raccomandazione D).

TECNICHE DI EUS-FNA

Per la EUS-FNA di lesioni pancreatiche, gli aghi 19G, 22G e 25G sono caratterizzati da rese diagnostiche (livello di evidenza 1+) e profili di sicurezza (livello di evidenza 1-) simili. Sebbene gli aghi 19G forniscano una maggiore quantità di materiale cellulare rispetto agli aghi più sottili e, se effettuati in maniera tecnicamente appropriata, danno anche una migliore resa diagnostica, tali vantaggi vengono controbilanciati da un più alto tasso di insuccesso tecnico in caso di lesioni che devono essere punte dal duodeno (li-

vello di evidenza 1-). Non esistono studi che confrontano gli aghi per EUS-FNA di diversa misura per utilizzi che differiscano dalle masse pancreatiche. Si consiglia di non usare aghi 19G per biopsie transduodenali (grado di raccomandazione C).

L'aspirazione continua tramite siringa durante la EUS-FNA migliora la sensibilità per la diagnosi di neoplasia nei pazienti con masse solide, ma non in pazienti con linfadenopatie (livello di evidenza 1-). Si consiglia l'aspirazione per la EUS-FNA di masse solide o lesioni cistiche e di non utilizzare l'aspirazione per la EUS-FNA di linfonodi (grado di raccomandazione C).

L'utilizzo del mandrino non sembra avere alcun impatto sui risultati e sulla qualità del campione EUS-FNA (livello di evidenza 1-). Non esistono evidenze sufficienti per consigliare o meno l'uso del mandrino e la decisione è a discrezione dell'endocografista che esegue la procedura (grado di raccomandazione C).

Non ci sono differenze in termini di accuratezza diagnostica a prescindere se il campionamento sia eseguito dal bordo del linfonodo o dal centro dello stesso (livello di evidenza 1-). Non sono disponibili dati in materia di lesioni oltre a quelle dei linfonodi. Consigliamo il campionamento di tutte le parti di lesioni solide o linfonodi (grado di raccomandazione C) e il campionamento di qualsiasi componente solida all'interno delle cisti pancreatiche e della parete della cisti (grado di raccomandazione D).

L'ispezione visiva macroscopica non è affidabile per valutare l'adeguatezza dei campioni della EUS-FNA per esame citologico. Il metodo ROSE fornisce una diagnosi altamente affidabile in accordo con la diagnosi citologica finale (livello di evidenza 2+). Vi sono limitati elementi disponibili in grado di dimostrare la resa diagnostica della EUS-FNA (livello di evidenza 2-). **La resa diagnostica della EUS-FNA con ROSE nella maggior parte degli studi supera il 90%. Ad ogni modo, simili risultati positivi sono stati riportati in studi selezionati che non prevedevano l'uso di ROSE. (livello di evidenza 2+).** I dati sul rapporto costi/benefici relativi a ROSE sono molto limitati. In considerazione di questi dati il metodo ROSE dovrebbe essere implementato soprattutto durante l'apprendimento della EUS-FNA e in centri dove i tassi di adeguatezza dei campioni sono inferiori al 90% (grado di raccomandazione D).

Molti lavori hanno studiato il numero di passaggi d'ago necessari quando non viene utilizzato il metodo ROSE. Le conclusioni sono discordanti in caso di masse solide, mentre risultati più concordanti sono stati riportati per linfonodi, lesioni epatiche e cisti pancreatiche. Raccomandiamo di eseguire 3 passaggi d'ago per i linfonodi e le lesioni epatiche, almeno 5 passaggi d'ago per masse pancreatiche solide e un singolo passaggio per le cisti pancreatiche (grado di raccomandazione C).

TECNICHE PER L'OTTENIMENTO DI TESSUTO PER VALUTAZIONE ISTOPATOLOGICA

La EUS-FNA con aghi standard può fornire tessuto adeguato per la valutazione istopatologica dalla maggior parte dei tumori pancreatici (livello di evidenza 2+). L'unione di istologia EUS-FNA e citologia EUS-FNA sembra aumentare la resa diagnostica della EUS-FNA (livello di evidenza 2-) e la sensibilità per la diagnosi del tumore pancreatico (livello di evidenza 2+). Altri vantaggi potenziali dell'istologia EUS-FNA sono l'immunocolorazione facilitata e la migliore diagnosi di specifici tipi di tumore (livello di evidenza 2-). Raccomandiamo l'implementazione di tale tecnica nella pratica di routine (grado di raccomandazione D). **La EUS-TCB transduodenale è caratterizzata da un alto tasso di insuccesso (livello di evidenza 2+).** In caso di via non-transduodenale il tasso di insuccesso è basso e l'accuratezza nel rilevamento delle neoplasie è simile a quella della EUS-FNA (livello di evidenza 2+). L'accuratezza del doppio campionamento (EUS-TCB + EUS-FNA) è superiore rispetto alle singole tecniche effettuate individualmente (livello di evidenza 2+). Il campionamento sequenziale (EUS-TCB con EUS-FNA di salvataggio) ha un'accuratezza simile a quella del doppio campionamento (livello di evidenza 2-). La EUS-TCB è superiore alla EUS-FNA per fare diagnosi specifiche, soprattutto per i tumori benigni oppure quando è necessario effettuare l'immunocolorazione (livello di evidenza 2-). In molti casi, la EUS-TCB non offre vantaggi rispetto alla EUS-FNA. Ad ogni modo la EUS-TCB va presa in considerazione quando sono necessari dettagli architetturali tissutali e di immunocolorazione per una diagnosi specifica (grado di raccomandazione C).

TRATTAMENTO DEI CAMPIONI

Non esistono studi adeguati che confrontino lo striscio diretto del materiale citologico vs. citologia in fase liquida (LBC) per il trattamento dei campioni prelevati tramite EUS-FNA. Allo stesso modo, nessuno studio ha valutato quale dei metodi descritti per la raccolta dei frammenti di tessuto per esame istologico sia migliore. **Nell'eventualità di sospetta tubercolosi o linfoma, la reazione a catena della polimerasi (sospetta tubercolosi) su campioni istopatologici e citometria a flusso (sospetto linfoma) dopo avere posizionato il campione prelevato in un adeguato terreno di trasporto, hanno mostrato un significativo aumento della resa diagnostica (livello di evidenza 2+).** Il metodo specifico da utilizzare per il trattamento citopatologico e la raccolta di campioni istopatologici sarà a discrezione di ciascun centro, in base alla familiarità e fiducia nei confronti dei metodi disponibili (grado di raccomandazione D). I blocchi di cellule possono essere usati come complemento piuttosto che come sostituzione degli strisci o della LBC (grado di raccomandazione D). In caso di sospetta tubercolosi, avvalersi della reazione a catena della polimerasi. In caso

di sospetto linfoma avvalersi della citometria a flusso (grado di raccomandazione C).

COMPLICANZE DELLA EUS-FNA E LORO PREVENZIONE

La EUS-FNA è una procedura sicura con una percentuale di complicanze dell'1% circa (livello di evidenza 2+++). Le complicanze includono infezioni, sanguinamento e pancreatite acuta. Sono più frequenti in seguito a EUS-FNA su lesioni cistiche rispetto alle lesioni solide (livello di evidenza 2-). **La batteriemia è rara in seguito a EUS-FNA, compresa quella delle lesioni perirettali e rettali (livello di evidenza 2+++).** Gli aghi 19G, 22G e 25G presentano percentuali di complicanze simili. La EUS-TCB transesofagea e quella transgastrica hanno profili di sicurezza simili rispetto alla EUS-FNA, almeno in mani esperte (livello di evidenza 1-). L'aspirina e i farmaci antinfiammatori non steroidei non sembrano aumentare il rischio di sanguinamento in seguito a EUS-FNA (livello di evidenza 2-).

È consigliata la profilassi antibiotica prima del campionamento EUS-guidato delle lesioni cistiche (grado di raccomandazione C) ma non delle lesioni solide (grado di raccomandazione B). Non è consigliata la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva (grado di raccomandazione B). È consigliato un controllo della coagulazione prima della EUS-FNA solo in pazienti con una storia personale o familiare di disturbi emorragici o con una chiara indicazione clinica (grado di raccomandazione C). Il campionamento EUS-guidato non dovrà essere eseguito in pazienti trattati con anticoagulanti orali (grado di raccomandazione C) o farmaci tienopiridinici (grado di raccomandazione D). Inoltre, la terapia con aspirina o farmaci antinfiammatori non steroidei è una controindicazione per il campionamento EUS-guidato delle lesioni cistiche (grado di raccomandazione C).

La EUS-TCB è controindicata per lesioni che richiedono un approccio transduodenale, lesioni <20mm o di aspetto cistico e quando l'operatore ha limitata esperienza con la EUS-FNA standard (grado di raccomandazione D).

4. APPRENDERE LA EUS-FNA

La EUS-FNA è una estensione della EUS. Tutti gli endoscopisti che hanno riportato la propria curva di apprendimento per la EUS-FNA avevano una precedente esperienza con la EUS. Il materiale disponibile per l'apprendimento della EUS-FNA include materiale didattico comune (video, manuali), vari tipi di simulatori e maiali vivi. Tra i modelli animali disponibili per la formazione "sul campo", i maiali vivi sono i più realistici e possono essere utili per migliorare la tecnica della EUS-FNA sebbene non siano ampiamente disponibili. Il processo di apprendimento della EUS-FNA è stato studiato esclusivamente per le lesioni pancreatiche

solide. Ha mostrato una curva di apprendimento con una crescente sensibilità per la diagnosi citopatologica del tumore (raggiungendo l'80% in seguito a 20-30 EUS-FNA), una riduzione dei passaggi necessari per ottenere risultati adeguati (raggiungendo una media di 3 dopo 150 EUS-FNA) ma con nessuna variazione nella morbilità grave. In tutti gli studi riportati, l'approccio ROSE è stato utilizzato per guidare il numero di passaggi FNA necessari (livello di evidenza 2+).

Il discente dovrà dimostrare di possedere competenze di EUS lineare prima di poter eseguire una EUS-FNA. Si sconsiglia l'auto-apprendimento della EUS-FNA. Si consiglia invece una combinazione dell'uso dei diversi simulatori e, se disponibili, maiali vivi durante la formazione in ambito di EUS-FNA. Si consiglia di eseguire, sotto supervisione, un minimo di 20-30 EUS-FNA di lesioni pancreatiche e non-pancriche con ROSE prima della valutazione delle competenze (grado di raccomandazione C). L'approccio ROSE è preferibile, ma una valida alternativa è la supervisione diretta di un endocografista esperto in EUS-FNA. È consigliata la collaborazione con un citopatologo esperto nella valutazione dei campioni EUS-FNA (grado di raccomandazione D).

4.1. FORMAZIONE IN EUS-FNA

Sono stati riportati i risultati dei due metodi di apprendimento della EUS-FNA, vale a dire formazione formale in qualità di fellowship presso un centro di formazione dedicato per una durata da 6 a 24 mesi, e formazione informale consistente in varie sessioni didattiche che comprendano brevi esperienze sul campo [5]. Esistono pochi programmi di formazione formale in Europa e anche in paesi sviluppati come la Francia viene formato un numero limitato di endoscopisti all'anno [6-8]. Inoltre, la lunga durata dei programmi di formazione non è funzionale per gli endoscopisti con esperienza che già praticano la professione. La proporzione di endocografisti che dichiarano di essere autodidatti varia tra l'8% e il 50% [9-11]. Sebbene tale tipologia di formazione sia fattibile per procedure endoscopiche semplici pur mantenendo standard di sicurezza e qualità elevati [12], non esistono evidenze per procedure più complesse, quali l'EUS-FNA [5].

È ragionevole presumere che la formazione debba basarsi su conoscenze teoriche e cliniche [7]. Inoltre, tutti gli endoscopisti che hanno riportato la propria curva di apprendimento per la EUS-FNA avevano una precedente esperienza con la EUS prima di eseguire delle EUS-FNA con supervisione [13-15]. Le competenze in ecografia addominale percutanea non sono un prerequisito per l'ecoendoscopia o per l'EUS-FNA poiché non esiste evidenza in letteratura del fatto che migliori la competenza in ecoendoscopia. Esistono criteri utili per valutare se è stata raggiunta la competenza in ecoendoscopia [16].

In diversi statements elaborati attraverso consensus di esperti si raccomanda l'uso di manuali e video

come base per l'apprendimento dell'ecoendoscopia. Le tipologie di formazione sul campo in materia di EUS-FNA sono rappresentate da: (i) simulatori privi di materiale animale (Olympus, Tokyo, Japan; simulatori autocostruiti con materiali comunemente disponibili); (ii) modelli con organi porcini (EUS-FNA dell'apparato digestivo superiore e inferiore) [17-19]; e (iii) maiali vivi [20]. Allo stato attuale i simulatori (www.simbionix.com) non offrono formazione in FNA. Tutti questi modelli sono stati oggetto solo di studi di fattibilità, eccetto per il modello suino vivo. Quest'ultimo è stato valutato durante un corso in ecoendoscopia di 4 settimane; si è notato un miglioramento significativo in termini di precisione della procedura tra il primo e secondo tentativo di agoaspirato dei linfonodi dell'ilo epatico [6]. Questo modello è stato giudicato da otto esperti in ecoendoscopia come il modello più realistico e utile per l'insegnamento della EUS-FNA, ma il meno facile da incorporare all'interno di una fellowship [18]. Il consiglio degli esperti è utilizzare diversi strumenti didattici in periodi diversi durante la curva di apprendimento per la EUS e la EUS-FNA. Un modello con organi suini è preferibile rispetto ai modelli suini vivi e ai simulatori privi di materiale animale.

4.2. LA CURVA

DI APPRENDIMENTO DELLA EUS-FNA

Cinque endocografisti hanno valutato la loro curva di apprendimento per la EUS-FNA di lesioni pancreatiche solide, considerando la procedura come la più complessa (**Tabella 2**) [13-16].

Tutti gli endocografisti avevano eseguito un minimo di 132-300 ecoendoscopie diagnostiche prima di eseguire l'EUS-FNA, e avevano partecipato a programmi di formazione formale o informale, e avevano utilizzato l'approccio ROSE per guidare il numero di passaggi FNA. Per la diagnosi citopatologica di tumore pancreatico, la sensibilità aumentava con l'esperienza dell'operatore e raggiungeva l'80% in seguito a 20-30 EUS-FNA (inclusa l'esperienza acquisita prima dello studio se applicabile). L'approccio ROSE può essere utile per guidare i passaggi FNA, apprendere quali parti della lesione debbano essere mirate per una maggiore resa diagnostica, e correggere gli errori tecnici (p.es. materiale ematico o paucicellulare) [21, 22].

La American Society of Gastrointestinal Endoscopy ha approvato nel mese di novembre 2008 le proprie raccomandazioni: valutare la competenza in ambito di EUS-FNA pancreatiche e non-pancriche separatamente dopo aver eseguito almeno 25 procedure sotto supervisione per ciascuna tipologia [16]. Per tutte le procedure di endoscopia esistono differenze sostanziali tra singoli soggetti in termini di velocità di apprendimento [23], così che tale numero va considerato come minimo prima di valutare il discente. Inoltre, come dimostrato da Eloubeidi et al., la cur-

Tabella 2 - Lavori che riportano la curva di apprendimento della FNA per via ecoendoscopica di lesioni solide del pancreas

Primo Autore, anno	Pazienti/ operatori, n/n	Esperienza dell'operatore prima del periodo di studio	Training: tipo, durata	Sensibilità per la diagnosi di cancro: comparazione tra le prime e le ultime serie	Complicanze	Numero di FNA necessarie a raggiungere l'80% di sensibilità per la diagnosi di cancro, n
Harewood, 2002 [15]	65/3	> 300 EUS < 10 EUS-FNA	Informale ⁽¹⁾ , 2 mesi	44% vs. 91%	Nessun dato	20
Mertz, 2004 [14]	57/1	132 EUS No EUS-FNA	Informale ⁽¹⁾ , nessun dato	50% vs. 80%	0	30
Eloubeidi, 2005 [13]	300 /1	316 EUS 45 EUS-FNA	Formale, 1 anno	92% vs. 95%	13% ⁽²⁾	Nessun dato

(1) Sotto guida da parte di ecoendoscopista esperto durante l'esecuzione da 2 a 10 EUS-FNA del pancreas

(2) Incluse complicanze maggiori (oversedazione che richiede la somministrazione di farmaci antidoti o il ricovero o la valutazione da parte del rianimatore) nel 2% dei pazienti

va di apprendimento prosegue anche molto dopo la fellowship in EUS. In uno studio prospettico dove si valutavano 300 EUS-FNA eseguite da un singolo endoecografista, che aveva eseguito 45 procedure sotto supervisione durante un periodo di formazione, la proporzione di EUS-FNA che richiedevano ≥ 5 passaggi diminuiva significativamente dopo 100 procedure aggiuntive e la percentuale di complicanze diminuiva dopo altre 200 procedure aggiuntive (la maggior parte delle complicanze erano classificate come minori) [13].

5. TECNICHE DI EUS-FNA

Esistono quattro tipi di aghi per campionamento sotto guida ecoendoscopica (Tabella 3). La maggior parte dei modelli servono ad aspirare materiale cellulare per esame citopatologico. Frammenti di tessuto adeguati per esame istopatologico possono essere reperiti usando aghi 19G o 22G per aspirazione mediante ago sottile oppure aghi istopatologici specifici (Trucut, ProCore).

Le successive sezioni si occupano di questioni tecniche relative alla EUS-FNA e alla EUS-TCB. Per maggiori istruzioni dettagliate e specialistiche su come eseguire le procedure di EUS-FNA e EUS-TCB si rimanda ad altre fonti [24-26].

5.1. È IMPORTANTE

IL DIAMETRO DELL'AGO PER LA EUS-FNA?

Per la EUS-FNA di lesioni pancreatiche, gli aghi 19G, 22G e 25G sono caratterizzati da rese diagnostiche (livello di evidenza 1+) e profili di sicurezza (livello di evidenza 1-) simili. Sebbene gli aghi 19G forniscano una maggiore quantità di materiale cellulare rispetto agli aghi più sottili e, se effettuati in maniera tecnicamente appropriata, danno anche una migliore resa diagnostica, tali vantaggi vengono controbilanciati da un più alto tasso di insuccesso tecnico in caso di lesioni che devono essere punte dal duodeno (livello di evidenza 1-). Non esistono studi che confrontano gli aghi per EUS-FNA di diversa misura per utilizzi che differiscano dalle masse pancreatiche. Si consiglia di non usare aghi 19G per biopsie transduodenali (grado di raccomandazione C).

La maggior parte degli studi su EUS-FNA sono stati condotti utilizzando aghi 22G. Esistono dati limitati su aghi più sottili (25G) o più grandi (19G). Studi recenti, inclusi studi controllati randomizzati, hanno paragonato i risultati ottenuti con aghi di vari diametri. Tutti questi studi sono stati effettuati nel contesto di masse pancreatiche [27-31]. È stato suggerito che sebbene gli aghi più piccoli forniscono meno materiale cellulare rispetto agli aghi più grossi, i campioni prelevati con questi ultimi sono meno contaminati da sangue e pertanto più facili da interpretare. Inoltre, gli aghi più sottili possono essere più facili da usare per la loro maggiore flessibilità, so-

Tabella 3 - Aghi per EUS-FNA

Ditta Modello	Tipo di ago	Diametro ago	Monouso vs pluriuso
Boston Scientific			
Expect	Ago da aspirazione	19G, 22G, 25G	Monouso
Expect Flex	Ago da aspirazione	19G	Monouso
Cook			
Echotip	Ago da aspirazione	22G	Monouso
Echotip Ultra	Ago da aspirazione	19G, 22G, 25G	Monouso
Echotip ProCore ⁽¹⁾	Ago da aspirazione con fenestrazione	19G, 22G	Monouso
Quick Core	Ago da biopsia fenestrato	19G	Monouso
EchoBrush ⁽²⁾	Ago da citologia con spazzolino	19G	Monouso
Mediglobe			
Sonotip Pro Control	Ago da aspirazione	19G, 22G, 25G	Monouso
Olympus			
Power-Shot ⁽³⁾	Ago da aspirazione	22G	Pluriuso
EZ-Shot ⁽³⁾	Ago da aspirazione	22G	Monouso
EZ-Shot 2	Ago da aspirazione	19G, 22G, 25G	Monouso
EZ-Shot 2 con serbatoio ⁽⁴⁾	Ago da aspirazione con serbatoio	22G	Monouso

(1) Nuovo ago ecogenico disegnato con fenestrazione e tecnologia inversa per incrementare il prelievo e favorire la raccolta di campioni istopatologici

(2) Stiletto modificato con uno spazzolino 1x5 mm alla sua estremità; è disegnato per passare attraverso un ago EUS-FNA da 19G per spazzolare la parete della cisti

(3) Compatibile solo con endoscopi Olympus

(4) Nuovo ago ecogenico disegnato con un serbatoio per raccogliere tessuto sia dalla punta che dal lato dell'ago stesso

prattutto in posizioni che richiedono curvature notevoli [30, 31]. Questa evidenza preliminare è stata solo in parte confermata da ulteriori studi di ricerca. In un piccolo studio prospettico non randomizzato con 24 pazienti la percentuale di successo tecnico per l'ago 25G era significativamente più alta rispetto ad aghi 22G, ma solo per neoplasie nel processo uncinato [29].

Un altro studio controllato randomizzato in 131 pazienti non ha trovato differenze significative tra aghi 22G e 25G in termini di resa diagnostica per neoplasie, numero di passaggi d'ago richiesti per formulare una diagnosi, facilità di passaggio dell'ago nella massa, percentuali di malfunzionamento dell'ago e di complicanze [27]. L'approccio ROSE è stato utilizzato in questo studio. Un altro studio controllato randomizzato confrontava la EUS-FNA senza approccio ROSE utilizzando aghi 19G o 22G in 117 pazienti [28]. Nell'analisi intention-to-treat l'accuratezza diagnostica è stata simile per entrambe le tipo-

logie d'ago. Ad ogni modo, se gli insuccessi tecnici venivano esclusi (analisi per protocollo), l'accuratezza diagnostica era maggiore con l'ago 19G rispetto all'ago 22G (95% vs. 79%, rispettivamente; P= 0,015). Gli insuccessi tecnici erano riportati esclusivamente per aghi 19G in pazienti con masse nella testa del pancreas (nel 19% dei casi). L'ago 19G forniva una maggiore quantità di materiale cellulare con meno passaggi (2,4 vs. 2,8; rispettivamente; P= 0,01). Nessuna complicanza fu osservata in entrambi i gruppi.

5.2. È NECESSARIO USARE L'ASPIRAZIONE DURANTE LA EUS-FNA?

L'aspirazione continua tramite siringa durante la EUS-FNA migliora la sensibilità per la diagnosi di neoplasia nei pazienti con masse solide, ma non in pazienti con linfadenopatie (livello di evidenza 1-). Si consiglia l'aspirazione per la EUS-FNA di masse solide o lesioni cistiche e di non utilizzare l'aspirazione per la EUS-FNA di linfonodi (grado di raccomandazione C).

Tradizionalmente l'aspirazione viene eseguita tramite siringa [32]. La EUS-FNA senza aspirazione è stata effettuata nel tentativo di diminuire la presenza di sangue nei campioni e di migliorare l'accuratezza dell'esame microscopico. Due studi controllati randomizzati hanno messo a confronto la EUS-FNA con o senza aspirazione, in 95 pazienti con sospetti linfonodi maligni, masse pancreatiche o tumori della sottomucosa [33, 34]. In uno studio su 46 pazienti con linfadenopatie l'aspirazione non ha migliorato l'accuratezza diagnostica e ha invece peggiorato la presenza di sangue nel campione rispetto alla EUS-FNA senza aspirazione [33]. Nell'altro studio, l'uso dell'aspirazione durante la EUS-FNA delle masse solide è stato associato a una maggiore sensibilità in termini di diagnosi di neoplasia (86% vs. 67%; P=0.05) [34]. Uno studio pilota ha suggerito che l'aspirazione continua a pressione elevata (con un dispositivo a palloncino) abbia nella maggior parte dei casi consentito il prelievo di campioni di tessuto per l'esame di istopatologia [35].

5.3. CON O SENZA MANDRINO?

L'utilizzo del mandrino non sembra avere alcun impatto sui risultati e sulla qualità del campione EUS-FNA (livello di evidenza 1-). Non ci sono sufficienti evidenze per consigliare o meno l'uso del mandrino e la decisione è a discrezione dell'endoecografista che esegue la procedura (grado di raccomandazione C).

Per anni l'approccio standard è stato reinserire il mandrino nell'ago prima di ogni passaggio per prevenire la contaminazione del campione da parte delle cellule della parete addominale e il blocco dell'ago, che impedirebbe l'aspirazione del campione. Di recente, il valore di tale misurazione è stata messo in discussione dai risultati di tre studi, incluso uno studio controllato randomizzato [36-38]. Tali studi non hanno dimostrato alcun vantaggio a usare il mandrino per una maggiore qualità del campione o una migliore resa diagnostica della malignità, ma non hanno nemmeno dimostrato svantaggi di questo approccio. Inoltre i due studi hanno sofferto notevoli limitazioni metodologiche [37-39].

5.4. QUALE PARTE DELLA LESIONE DEVE ESSERE PUNTA PER MASSIMIZZARE LA RESA DIAGNOSTICA?

Non ci sono differenze in termini di accuratezza diagnostica a prescindere se il campionamento sia eseguito dal bordo del linfonodo o dal centro dello stesso (livello di evidenza 1-). Non sono disponibili dati in materia di lesioni diverse rispetto ai linfonodi.

Consigliamo il campionamento di tutte le parti di lesioni solide o linfonodi (grado di raccomandazione C) e il campionamento di qualsiasi componente solida all'interno delle cisti pancreatiche e della parete della cisti (grado di raccomandazione D).

Poiché le masse maligne e i linfonodi potrebbero

essere soggetti a necrosi centrali, si presuppone che la FNA dei margini della lesione piuttosto che del centro possa aumentare la resa diagnostica. Lo studio condotto da Wallace et al. in cui sono stati punti 46 linfonodi ha dimostrato che l'aspirazione dal margine del linfonodo non aumenta la probabilità di diagnosi corretta rispetto all'aspirazione dal centro del linfonodo. La questione non è stata approfondita per lesioni diverse dai linfonodi. In pratica, l'ago viene generalmente "ruotato" attraverso la lesione per prelevarne ogni parte.

Una recente ricerca ha indicato che nuove tecniche come la EUS con contrasto e l'elastografia potrebbero essere utili per selezionare l'area maggiormente sospetta del linfonodo/tumore per la EUS-FNA [40, 41].

Secondo opinioni esperte, la resa diagnostica della EUS-FNA di cisti pancreatiche potrebbe migliorare aspirando cellule dalla parete cistica dopo avere aspirato il fluido della ciste. Con questo metodo, Rogart et al. hanno raccolto adeguato materiale cellulare per la valutazione cito-istologica di 82 cisti (76,6%) su 107 [42]. In presenza di un ispessimento della parete cistica (o di noduli solidi o di un componente solida all'interno della ciste), si consiglia di prelevare un campione di questi target prima di aspirare il liquido cistico (ciò potrebbe essere più difficile una volta che la ciste è collassata). Un brush citologico può anche essere introdotto nella cisti attraverso un ago da 19G per scrostare la parete della cisti [43-45]. Questa tecnica ha dimostrato di aumentare la resa cellulare e diagnostica. Tuttavia esistono seri dubbi sulle sue complicanze, in particolare un elevato rischio di sanguinamento intracistico [43, 45, 46].

5.5. QUAL È IL RUOLO DELL'APPROCCIO ROSE?

L'ispezione visiva macroscopica non è affidabile per valutare l'adeguatezza dei campioni della EUS-FNA per esame citologico. Il metodo ROSE fornisce una diagnosi altamente affidabile in accordo con la diagnosi citologica finale (livello di evidenza 2+). Ci sono evidenze limitate a favore del ruolo della ROSE nell'incrementare l'adeguatezza diagnostica della EUS-FNA e l'accuratezza della diagnosi di malignità (livello di evidenza 2-). La resa diagnostica della EUS-FNA con ROSE nella maggior parte degli studi supera il 90%. Ad ogni modo, simili risultati positivi sono stati riportati in studi selezionati che non prevedevano l'uso di ROSE. (livello di evidenza 2+). I dati sul rapporto costi/benefici del metodo ROSE sono molto limitati.

In considerazione di questi dati, il metodo ROSE dovrebbe essere implementato soprattutto durante l'aspirazione della EUS-FNA e in centri dove il tasso di adeguatezza dei campioni è inferiore al 90% (grado di raccomandazione D).

5.5.1. Ispezione visiva macroscopica del campione

In uno studio prospettico in doppio cieco su 37 pa-

zienti con massa pancreatica solida, né tecnici EUS addestrati né tecnici di citologia sono stati in grado di fornire una stima affidabile dell'adeguatezza del campione utilizzando una ispezione visiva macroscopica. La concordanza tra la loro valutazione e la valutazione microscopica finale effettuata da un citopatologo è stata molto debole, con valori kappa pari a circa 0,2. Valutazioni di tipo falso positivo si sono verificate in circa il 30% dei vetrini con una potenziale conseguente prematura interruzione della procedura [47].

5.5.2. ROSE effettuato da un citopatologo

Il metodo ROSE è stato valutato principalmente in studi di FNA percutanea. È ormai universalmente riconosciuto che la diagnosi con ROSE è altamente affidabile e che ROSE è la procedura fondamentale per ridurre il numero di diagnosi inadeguate. Inoltre ROSE può ridurre i costi diminuendo il numero di procedure ripetute [48-50].

I dati su ROSE per campioni di EUS-FNA sono limitati. Sulla base di studi che suggerivano che ROSE può aumentare i tassi di adeguatezza dei campioni di EUS-FNA del 10-29% [51, 52], il metodo ROSE è stato introdotto in molti centri EUS, in particolare negli Stati Uniti [53], ed è stato utilizzato in molti importanti studi sulla EUS-FNA [54-57]. I tassi molto elevati di adeguatezza dei campioni ripetutamente riportati in questi studi (>90-95%) sono stati associati al metodo ROSE. Tuttavia la EUS-FNA con vs. senza ROSE non è mai stata confrontata in uno studio controllato randomizzato. In aggiunta, come discusso di seguito, esistono dati che suggeriscono che ROSE non garantisce né è essenziale per ottenere alti tassi di adeguatezza.

La valutazione dell'accuratezza e dell'impatto del metodo ROSE è stato l'obiettivo principale soltanto di pochi studi:

- in uno studio prospettico che valutava 607 procedure di EUS-FNA (principalmente su masse pancreatiche e linfonodi) la concordanza tra ROSE e diagnosi citopatologica finale è risultata eccellente (kappa = 0,84) [58]. Confrontati con l'effettiva diagnosi finale, i livelli di accuratezza del metodo ROSE e dell'esame citopatologico finale non sono stati statisticamente differenti (93,9% e 95,8%, rispettivamente);
- in uno studio retrospettivo sui risultati EUS-FNA ottenuti da un endocografista presso due diversi ospedali universitari (ROSE era disponibile solo in uno di essi), una diagnosi citopatologica inequivocabile è stata ottenuta in maniera significativamente più frequente (78% vs. 52%; odds ratio [OR], 2,94; P = 0,001), con un minore tasso di campioni non soddisfacenti (9% vs. 20%; OR, 0,36 ; P = 0,035), presso l'ospedale nel quale ROSE era disponibile [21]. Poiché le popolazioni di pazienti e le indicazioni per la EUS-FNA differivano significativamente tra i due ospedali paragonati, non è

possibile trarre conclusioni certe da questo studio;

- in uno studio prospettico multicentrico che ha valutato 409 pazienti, due centri hanno utilizzato ROSE mentre gli altri due non lo hanno utilizzato [59]. I risultati ottenuti in questi due setting non sono stati significativamente diversi (ad eccezione di un maggiore valore predittivo negativo nel sottogruppo di pazienti con lesioni extraintestinali per i quali è stato utilizzato il metodo ROSE);
- in un'analisi retrospettiva dei fattori di rischio per campioni EUS-FNA inadeguati in 247 tumori del pancreas e 276 linfonodi, l'adeguatezza citopatologica è risultata significativamente più elevata per i linfonodi (96% vs. 84%, P = 0,008) ma non per i tumori pancreatici (99% vs. 100%; P = 1) quando un tecnico di citologia era presente in loco [60];
- una recente analisi retrospettiva dei dati raccolti in un database prospettico ha dimostrato che nei pazienti con masse pancreatiche solide, il metodo ROSE ha ridotto il numero di campioni FNA non adeguati (1% vs. 12,6%; P = 0,002) e migliorato la sensibilità (96,2% vs. 78,2%; P = 0,002) e l'accuratezza complessiva (96,8% vs. 86,2%; P = 0,013) della FNA EUS-guidata per la diagnosi di tumori maligni. In aggiunta è stato necessario un numero significativamente più basso di passaggi d'ago quando è stato utilizzato il metodo ROSE [61]. Una limitazione importante di questo studio è stata che l'assegnazione dei pazienti ai gruppi di studio (95 pazienti sottoposti a biopsia con ROSE e 87 senza ROSE) non era casuale ma veniva effettuata sulla base della disponibilità in loco del servizio di citopatologia in un dato giorno della settimana.

Si noti che molti studi recenti in cui ROSE non è stato utilizzato riportano tassi di adeguatezza >90%, a indicazione del fatto che in centri con alti volumi ROSE non è indispensabile per ottenere risultati eccellenti [60, 62-64]. D'altro canto l'utilizzo di ROSE non garantisce in maniera incondizionata il successo della EUS-FNA. In uno studio condotto su 21 centri EUS negli Stati Uniti, il tasso di diagnosi di tumori maligni nei pazienti affetti da tumori del pancreas variavano notevolmente da centro a centro, nonostante il fatto che ROSE venisse utilizzato in quasi tutti i centri [53].

Si sa ancora poco sull'impatto di ROSE sui tempi della EUS-FNA e non è ancora chiaro se l'utilizzo di ROSE prolunga la procedura oppure se la rende meno dispendiosa in termini di tempo riducendo il numero di passaggi d'ago. Si è ipotizzato che il tempo medio per l'ottenimento del campione e l'esecuzione dell'esame in loco è pari a 15 minuti a campione [65]. Il tempo medio necessario al citopatologo per applicare il metodo ROSE a campioni di FNA TAC-guidata o eco-guidata è relativamente elevato (48,7 e 44,4 minuti rispettivamente; tempo misurato da quando l'anatomo-

patologo lascia la sua stanza a quando vi rientra dopo la procedura di aspirazione e il referto) [66].

5.5.3. ROSE effettuato da un endoecografista

Uno studio prospettico in doppio cieco ha dimostrato che gli endoecografisti con formazione dedicata ed esperienza nella valutazione di materiale citopatologico, con la collaborazione di un citopatologo, sono meno precisi rispetto a un tecnico di citologia nella valutazione dell'adeguatezza di un campione (68-76% di tre endoecografisti dedicati vs. 82% di un tecnico di citologia; $P=0,004$) e la diagnosi di tumori maligni (69-72% di tre endoecografisti dedicati vs. 89% di un tecnico di citologia; $P<0,001$) [67].

Un altro studio non ha riscontrato differenze significative nei tassi di adeguatezza del campione, nel numero di passaggi d'ago o nelle caratteristiche di prestazione della EUS-FNA in due successivi periodi di 2 anni nei quali il ROSE è stato eseguito da endoecografisti dedicati (primo periodo) o citopatologi (secondo periodo). Lo studio ha valutato solo un totale di 73 procedure di EUS-FNA [68].

5.6. QUANTI PASSAGGI VANNO ESEGUITI SE NON VIENE UTILIZZATO IL METODO ROSE?

Molti lavori hanno studiato il numero di passaggi d'ago necessari quando non viene utilizzato il metodo ROSE. Le conclusioni sono discordanti in caso di masse solide, mentre risultati più concordanti sono stati riportati per linfonodi, lesioni epatiche e cisti pancreatiche. Raccomandiamo di eseguire 3 passaggi d'ago per i linfonodi e le lesioni epatiche, almeno 5 passaggi d'ago per masse pancreatiche solide e un singolo passaggio per le cisti pancreatiche (grado di raccomandazione C).

La conoscenza del numero adeguato di passaggi d'ago da eseguire per raggiungere una buona accuratezza diagnostica è di fondamentale importanza nei centri dove il ROSE non viene utilizzato. Esistono differenze sulla base della natura della lesione target.

5.6.1. Masse pancreatiche

In un ampio studio (95 pazienti) Erickson et al. hanno riscontrato che sono necessari una media di $3,4 \pm 2,2$ passaggi d'ago (range 1-10) per formulare una diagnosi [52]. Gli adenocarcinomi pancreatici ben differenziati hanno richiesto un numero maggiore di passaggi ($5,5 \pm 2,7$) rispetto ai tumori moderatamente ($2,7 \pm 1,2$) e scarsamente ($2,3 \pm 1,1$) differenziati. Gli autori raccomandano l'esecuzione di 5-6 passaggi d'ago per le masse pancreatiche.

In un altro studio su 33 pazienti (9 con lesioni cistiche), Leblanc et al. hanno riscontrato che la sensibilità aumentava gradualmente passando dal 16,7% per il primo passaggio all'86,7% quando venivano eseguiti oltre 7 passaggi [69].

In uno studio condotto su 102 pazienti, Pellisé Urquiza et al. hanno riscontrato che l'accuratezza della

EUS-FNA per le masse pancreatiche diventava stabile al quarto passaggio d'ago [65]. Più recentemente, Turner et al. in un'ampia coorte di 559 pazienti con massa pancreatica hanno riportato che un'accuratezza diagnostica di circa l'80% può essere ottenuta eseguendo da 2 a 3 passaggi d'ago [70]. Una resa elevata con una media di 1,88 passaggi d'ago è stata rilevata anche in un altro studio nel quale il materiale raccolto con un ago EUS-FNA da 22G è stato inizialmente valutato in relazione alla presenza di piccoli campioni tessutali posti in formalina per l'esame istopatologico mentre il resto del materiale è stato inviato per analisi citopatologica [63].

5.6.2. Linfonodi

I linfonodi generalmente richiedono un numero inferiore di passaggi d'ago per ottenere un'adeguata precisione diagnostica. A parte lo studio di Leblanc et al. che raccomanda di eseguire almeno 5 passaggi d'ago, altri studi concordano che 3 passaggi d'ago sono sufficienti [33, 52, 65, 69].

5.6.3. Tumori della sottomucosa

Nello studio di Pellisé Urquiza et al., l'accuratezza della EUS-FNA per lesioni intramurali in 11 pazienti aumentava gradualmente ad ogni successivo passaggio fino a diventare stabile a livello del 45% dopo il quarto passaggio [65].

In un altro studio condotto su 112 pazienti venivano effettuati una media di 5,3 passaggi d'ago (range 3-9) con un'accuratezza diagnostica dell'83,9% quando sia i campioni diagnostici che quelli sospetti venivano considerati positivi [71]. Diversamente, in uno studio condotto in Giappone su 141 pazienti, sono stati eseguiti una media di $2,5 \pm 0,7$ (range 1-5) passaggi d'ago con un tasso totale di adeguatezza del campione dell'83%, che è risultato significativamente migliore per lesioni maggiori di 2 cm rispetto a quelle con un diametro minore [72]. In questi due studi l'analisi multivariata non ha indicato il numero di passaggi d'ago da associare con l'adeguatezza dei campioni raccolti.

5.6.4. Lesioni varie ed epatiche

I numeri di passaggi d'ago consigliati per lesioni varie ed epatiche sono simili a quelli consigliati da vari autori rispettivamente per masse pancreatiche e linfonodi.

In particolare, Leblanc et al. hanno riscontrato che per lesioni varie la sensibilità della EUS-FNA aumentava dal 33% al 92% dopo 7 passaggi e non variava con ulteriori passaggi [69].

Per le lesioni epatiche, Erickson et al. hanno suggerito una buona accuratezza diagnostica con 2-3 passaggi d'ago, un numero in accordo con quelli di altri studi [52, 73, 74].

6. TECNICHE PER L'OTTENIMENTO DI TESSUTO PER VALUTAZIONE ISTOPATOLOGICA

Sebbene l'analisi citopatologica dei campioni di EUS-FNA consente di rilevare la malignità, spesso essa non è in grado di fornire informazioni più dettagliate che potrebbero essere necessarie per la gestione del paziente. I potenziali vantaggi di campioni di tessuto includono informazioni sull'architettura del tessuto e una immunocolorazione più affidabile.

6.1. I FRAMMENTI DI TESSUTO VANNO SEPARATI DAI CAMPIONI EUS-FNA E LAVORATI PER L'ISTOLOGIA?

La EUS-FNA con aghi standard può fornire tessuto adeguato per la valutazione istopatologica dalla maggior parte dei tumori pancreatici (livello di evidenza 2+). L'unione di istologia EUS-FNA e citologia EUS-FNA sembra aumentare la resa diagnostica della EUS-FNA (livello di evidenza 2-) e la sensibilità per il rilevamento del tumore pancreatico (livello di evidenza 2+). Altri vantaggi potenziali dell'istologia EUS-FNA sono l'immunocolorazione facilitata e la migliore diagnosi dei specifici tipi di tumore (livello di evidenza 2-).

Raccomandiamo l'implementazione di tale tecnica nella pratica di routine (grado di raccomandazione D).

Esiste una crescente evidenza della possibilità di ottenere in una percentuale significativa di casi tessuto adeguato per la valutazione istopatologica utilizzando la EUS-FNA standard [63, 75-79]. Questa tecnica (istologia EUS-FNA) comporta un'ispezione visiva macroscopica del campione per prelevare frammenti minuti di tessuto che vengono successivamente processati per l'esame istopatologico (vedi Sezione 7.3). L'istologia EUS-FNA è stato valutata principalmente nel contesto di tumori del pancreas, tumori della sottomucosa e linfadenopatie di origine sconosciuta (Tabella 4).

6.1.1. Massa pancreaticata

È possibile ottenere del tessuto adeguato per una valutazione istopatologica nel 67-86,5% delle masse pancreatiche utilizzando un singolo oppure pochi passaggi con un ago standard da 22G [63, 76, 77, 79, 80].

Combinando la citologia e l'istologia EUS-FNA, aumenta notevolmente la sensibilità per la diagnosi di malignità paragonate alla citologia ed istologia da sole (82,9% vs. 68,1% per la citologia [P= 0,007] e 60% per l'istologia [P< 0,0001]) [63]. L'istologia FNA ha anche mostrato un trend verso una maggiore accuratezza nella diagnosi di specifici tipi di tumore diversi dall'adenocarcinoma.

6.1.2. Tumori della sottomucosa

Nonostante la mancanza di dati comparativi, vi sono studi che hanno usato l'istologia EUS-FNA da sola oppure in combinazione con la citologia EUS-FNA riportando una maggiore resa diagnostica rispetto agli studi che si basavano solo su preparati citopatologici (blocchi di cellule e in particolare gli strisci) [75, 81-83].

6.1.3. Linfadenopatie di origine sconosciuta

In una serie di 104 pazienti affetti da linfadenopatia mediastinica e/o addominale di origine sconosciuta, un campione adeguato per la valutazione istopatologica è stato ottenuto in tutti i casi utilizzando un ago 19G [78]. Tra i 50 pazienti con diagnosi di linfoma una sottotipizzazione è stata possibile nell'88% dei casi.

6.2. QUAL È IL RUOLO DELLA BIOPSIA TRUCUT EUS-GUIDATA?

La EUS-TCB transduodenale è caratterizzata da un alto tasso di insuccesso (livello di evidenza 2+). In caso di via non-transduodenale il tasso di insuccesso è basso e l'accuratezza nel rilevamento delle neoplasie è simile a quella della EUS-FNA (livello di evidenza 2+). L'accuratezza del doppio campionamento (EUS-TCB + EUS-FNA) è superiore rispetto ad ambedue le tecniche effettuate singolarmente (livello di evidenza 2+). Il campionamento sequenziale (EUS-TCB con EUS-FNA rescue) ha un'accuratezza simile a quella del doppio campionamento (livello di evidenza 2-). La EUS-TCB è superiore alla EUS-FNA per diagnosi specifiche, soprattutto per i tumori benigni oppure quando è necessario l'immunocolorazione (livello di evidenza 2-).

In molti casi, la EUS-TCB non offre vantaggi rispetto alla EUS-FNA. Ad ogni modo la EUS-TCB dovrà essere presa in considerazione quando sono necessari dettagli architettureali tissutali e di immunocolorazione per una diagnosi specifica (grado di raccomandazione C).

Vi è molta meno esperienza con la EUS-TCB rispetto alla EUS-FNA, con circa 1.250 procedure EUS-TCB riportate ad oggi da pochi centri. L'ago Quick-Core® da 19G, l'unico disponibile per la EUS-TCB, è relativamente rigido e soggetto a malfunzionamento quando la biopsia viene tentata in posizioni che richiedono una flessione, soprattutto dal duodeno. Per tale motivo la maggior parte degli studi escludono pazienti per i quali è stato necessario un approccio transduodenale. I pochi studi nei quali la EUS-TCB transduodenale è stata tentata hanno riportato dei tassi di successo tecnico molto bassi, tra l'8% e il 40% in pazienti consecutivi [29, 84, 85]. Inoltre, gran parte degli studi includevano solo pazienti con lesioni target ≥ 20 mm [54, 86-89].

I tassi di adeguatezza riportati per la EUS-TCB non transduodenale sono molto più elevati (83-100% negli studi prospettici) [29, 64, 84-86, 90-93]. Nelle serie più grandi pubblicate un campione adeguato è

Tabella 4 - Studi riguardanti l'EUS-FNA con aghi standard usati per ottenere tessuto per la valutazione istopatologica

Primo autore, anno (disegno)	Indicazione per EUS-FNA	Pazienti, n	Diametro ago, Numero di passaggi, n	Adeguatezza per Citologia	Adeguatezza per Istologia	Adeguatezza per Istologia o Citologia
Moller, 2009 retrospettivo [63]	Massa pancreatica	192	22G 1.88 (media)	93%	87%	99%
Iglesias-Garcia, 2007 (prospettivo) [77]	Massa pancreatica	62	22G "2+1" ⁽¹⁾	82%	84%	90.3%
Voss, 2000 (retrospettivo) [79]	Massa pancreatica	99	22G 2.7 (media)		74%	
Papanikolaou, 2008 (prospettivo) [76]	Varie ⁽²⁾	42	22G 2 (mediana)	62%	67%	74%
Larghi, 2005 (prospettivo) [35]	Varie ⁽²⁾	27	22G Passaggio singolo ⁽³⁾		96%	
Turhan, 2010 (prospettivo) [81]	Tumori sottomucosi tratto digerente superiore	49	22G 3 (mediana)		43%	
		6	19G 2 (mediana)		100%	
Yoshida, 2009 (non chiaro se prospettico o retrospettivo) [75]	GIST	49	22G Non riportato	71%	63%	82%
Ando, 2002 (prospettivo) [82]	GIST	23	22G 2.8 (media)		100%	
Akahoshi, 2007 (prospettivo) [83]	Tumori sottomucosi	53	22G 2.4 (media)			79%
Yasuda, 2006 (prospettivo) [78]	Linfodenopatia	104	19G 2 (mediana)		100%	

GIST, tumore stromale gastrointestinale; SMT, tumore sottomucoso

(1) Due passaggi per citologia più il terzo passaggio per istologia

(2) Prevalentemente masse pancreatiche (30 casi, 71% [76]; e 17 casi, 63% [35])

(3) Passaggio singolo con suzione continua mediante elevata pressione negativa

Tabella 5 - Studi che comparano direttamente la Trucut biopsy in corso di EUS (EUS-TCB) vs EUS- FNA per la diagnosi di malignità

Primo autore, anno (disegno)	Indicazione per biopsia (via seguita)	Pazienti, n	Accuratezza per malignità EUS-TCB	Accuratezza per malignità EUS-FNA ⁽¹⁾	Accuratezza per malignità EUS-FNA+EUS-TCB
Gerke, 2010 (prospettivo RCT) [90]	Varie (trans esofago, stomaco, retto)	44/36 ⁽²⁾	88%	78%	-
Sakamoto, 2009 (prospettivo) [29]	Massa pancreatica (trans stomaco, duodeno)	24	50%	79%	-
Kipp, 2009 (retrospettivo) [94]	Lesione mediastino/ addome (non riportata)	86	77%	70%	87%
Storch, 2008 (retrospettivo) [87]	Lesione mediastino/ toracica (trans esofago)	48	79%	79%	98%
Shah, 2008 (retrospettivo) [95]	Massa pancreatica (trans stomaco)	123 ⁽³⁾	-	89%	96%
Aithal, 2007 (prospettivo) [84]	Varie (trans esofago, stomaco)	95	89%	82%	93%
Saftoiu, 2007 (prospettivo) [86]	Masse mediastiniche (trans esofago)	30	68%	74%	-
Wittmann, 2006 (prospettivo)[64]	Varie (trans esofago, stomaco)	159 ⁽⁴⁾	73%	77%	91%
Storch, 2006 (retrospettivo) [88]	Varie (trans esofago, stomaco)	41	76%	76%	95%

RCT, studio controllato randomizzato

(1) EUS-FNA fu eseguita usando un ago da 22G in tutti gli studi. La ROSE fu usata soltanto negli studi di Kipp et al. Nello studio di Gerke et al. un singolo passaggio usando una forte suzione negativa fu eseguita per EUS-FNA

(2) Rispettivamente 44 paz. nel gruppo EUS-TCB e 36 pazienti nel gruppo EUS-FNA

(3) 72 pazienti eseguono soltanto EUS-FNA mentre 51 pazienti eseguono sia EUS-FNA che la EUS-TCB

(4) 63 pazienti con lesioni <2cm eseguono solo EUS-FNA, mentre 96 pazienti con lesioni ≥2cm eseguono sia EUS-FNA che EUS-TCB

stato ottenuto in 215 dei 239 pazienti (90%), con una media di 3 passaggi d'ago [93].

In uno studio controllato randomizzato che ha messo a confronto la EUS-TCB e la EUS-FNA utilizzando un'alta pressione negativa, il primo metodo ha più frequentemente fornito campioni core (95,3% vs. 27,8%; P<0,0001). Tuttavia questo non si traduce in una maggiore accuratezza diagnostica (88,3% vs. 77,8%; P = 0,24) [90]. Anche altri studi che mettevano direttamente a confronto la EUS-TCB e la EUS-FNA non hanno rilevato significative differenze tra i due metodi in termini di accuratezza di rilevamento della malignità (**Tabella 5**) [29, 64, 84, 86-88,

90, 94, 95]. Il doppio campionamento (EUS-FNA + EUS-TCB) ha sistematicamente dimostrato di essere in grado di migliorare l'accuratezza rispetto alle singole tecniche effettuate individualmente. Poiché utilizzare due aghi in un paziente è una soluzione poco pratica e anche costosa, si è valutato un approccio sequenziale che prevede la EUS-TCB con EUS-FNA rescue. L'accuratezza di tale approccio è stato simile a quello ottenuto con il doppio campionamento [84]. La EUS-FNA rescue è stata necessaria solo nel 10-11% dei casi quando la EUS-TCB non era riuscita [84, 91]. Un approccio inverso (EUS-FNA con EUS-TCB rescue) non è stato preso in considerazione.

Sebbene non superiore alla EUS-FNA nel rilevare una malignità, la EUS-TCB offre dei vantaggi per stabilire alcune diagnosi specifiche, in particolare di malattie benigne [86, 87, 93]. Vi sono poche evidenze che suggeriscono che studi di immunocolorazione possono essere eseguiti in maniera più affidabile su campioni di EUS-TCB rispetto a campioni di EUS-FNA [89]. Sono stati riportati risultati promettenti da studi che valutavano la EUS-TCB in condizioni in cui la diagnosi si basava principalmente su dettagli architetturici del tessuto e la EUS-FNA con valutazione citopatologica aveva valore limitato (pancreatite autoimmune, pancreatite cronica non focale, tubercolosi e sarcoidosi, malattia del parenchima epatico, linfoma) [96-100].

La fattibilità e la resa del campionamento con un nuovo ago istologico (Echotip ProCore® da 19G; **tabella 3**) sono state recentemente valutate da uno studio multicentrico che ha coinvolto 109 pazienti consecutivi con 114 lesioni (masse pancreatiche, linfonodi e altre indicazioni) [101]. La biopsia è stata efficace in tutti i casi eccetto 2 (98%). Un campione adeguato per valutazione istopatologica è stato ottenuto dall'89% delle lesioni. Nel restante 9% dei casi il campione era adeguato per valutazione citopatologica (blocchi di cellule). La sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo, il valore predittivo negativo e l'accuratezza complessiva per la diagnosi di malignità sono stati pari rispettivamente al 90,2%, 100%, 100%, 78,9% e 92,9%. Non sono state osservate complicanze. Si noti che la biopsia transduodenale ha avuto esito positivo in 33 dei 35 casi consecutivi (94%) il che sembra rappresentare un importante vantaggio rispetto alla EUS-TCB. Tuttavia mancano confronti diretti tra l'ago ProCore e altri tipi di ago.

7. TRATTAMENTO DEI CAMPIONI

Non esistono studi adeguati che confrontino lo striscio diretto del materiale citologico vs. citologia in fase liquida (LBC) per il trattamento dei campioni prelevati tramite EUS-FNA. Allo stesso modo, nessuno studio ha valutato quale dei metodi descritti per la raccolta dei frammenti di tessuto per esame istologico sia migliore. Nell'eventualità di sospetta tubercolosi o linfoma, la reazione a catena della polimerasi (sospetta tubercolosi) su campioni istopatologici e citometria a flusso (sospetto linfoma), dopo avere posizionato il campione in un adeguato terreno di trasporto, hanno mostrato un significativo aumento della resa diagnostica (livello di evidenza 2+). Il metodo specifico da utilizzare per il trattamento citopatologico e la raccolta di campioni istopatologici sarà a discrezione di ciascun centro, in base alla familiarità e fiducia nei confronti dei metodi disponibili (grado di raccomandazione D). I blocchi di

cellule possono essere usati come complemento piuttosto che come sostituzione degli strisci o della LBC (grado di raccomandazione D). In caso di sospetta tubercolosi, avvalersi della reazione a catena della polimerasi. In caso di sospetto linfoma avvalersi della citometria a flusso (grado di raccomandazione C).

Poiché la precisione della EUS-FNA può essere compromessa dall'inadeguatezza dei campioni, un appropriato trattamento dei campioni è fondamentale. Sebbene tradizionalmente sia stato utilizzato uno striscio diretto per preparare i campioni di EUS-FNA, sono disponibili anche altri metodi quali la LBC, la preparazione di blocchi di cellule e l'istologia EUS-FNA.

7.1. STRISCI

Gli strisci possono essere preparati con il metodo convenzionale dello striscio diretto o con il metodo LBC (citologia in fase liquida). Gli strisci diretti vengono preparati in sala endoscopia mediante estrusione del contenuto dell'ago su un vetrino, e diffondendo il materiale in maniera sottile e uniforme. Questa tecnica richiede un certo livello di competenza ed esperienza per evitare i rischi più comuni come ottenere uno striscio troppo spesso (cellule oscurate nei cluster) e artefatti dovuti all'asciugatura all'aria [102-104]. Per istruzioni dettagliate si rimanda alle recenti linee guida [48].

Gli strisci vanno lasciati asciugare o fissati immediatamente con spray di fissaggio o immersione in alcol al 95%. Gli strisci non fissati hanno un potenziale pericolo biologico e vanno gestiti in modo adeguato [48]. Gli strisci diretti asciugati all'aria e fissati con alcol vengono generalmente colorati usando rispettivamente metodi Giemsa e Papanicolaou. Le soluzioni utilizzate per il lavaggio degli aghi, conservate in un terreno di trasporto liquido, forniscono ulteriori informazioni per studi quali colorazioni speciali, immunocitochimica, accertamenti microbiologici, citometria a flusso o test molecolari [48].

Per la LBC, l'aspirato viene trasferito in una fiala contenente un fissativo o un terreno di trasporto. Gli strisci vengono quindi preparati in laboratorio. È importante conservare i rimanenti campioni in modo che siano disponibili per una preparazione aggiuntiva che potrebbe rivelarsi utile dopo l'esame citopatologico iniziale. I vari metodi disponibili di LBC non sono stati messi a confronto in studi sulla EUS-FNA. Pertanto lo specifico metodo utilizzato va scelto a discrezione di ciascun laboratorio di anatomia patologica. La LBC a strato sottile è un processo automatico pensato per superare i problemi associati con la preparazione manuale di strisci descritti in precedenza. Nella maggior parte dei casi questa tecnica è stata valutata nella citologia cervicale e si è dimostrata essere equivalente se non superiore ai tradizionali metodi di striscio in questo contesto [105]. I dati sull'uso di preparazioni LBC a

strato sottile per aspirati di EUS-FNA sono limitati e contraddittori [22, 104, 106-108].

7.2. CELL BLOCK

Il cell block è una preparazione nella quale il campione viene centrifugato in un pellet, fissato in formalina, immerso in paraffina e sezionato per colorazione standard o per test di supporto quali l'immunocitochimica e l'analisi genetica. I blocchi di cellule possono essere preparati dal materiale residuo sciacquato dall'ago dopo la preparazione di strisci oppure da materiale appositamente ottenuto per tale scopo (alternando gocce dell'aspirato per strisci e per blocchi cellulari oppure eseguendo ulteriori passaggi d'ago) [102]. I blocchi di cellule vengono usati come complemento piuttosto che come sostituzione degli strisci.

7.3. TRATTAMENTO DEI CAMPIONI PER ISTOLOGIA

I metodi descritti per raccogliere frammenti di tessuto per l'esame istopatologico da campioni ottenuti con aghi standard di EUS-FNA comprendono l'iniezione di 2ml di soluzione fisiologica attraverso l'ago per espellere il campione direttamente all'interno di un fissativo [77, 79] oppure l'espulsione del campione con il mandrino su un vetrino o in soluzione salina e prelevare i frammenti di tessuto per immergerli in un fissativo [63, 75]. Il tessuto tumorale è solitamente biancastro, tuttavia anche i coaguli rossi possono contenere tessuto tumorale [63, 75, 78]. L'ispezione visiva macroscopica sembra essere una maniera relativamente affidabile per confermare che il campione sia adeguato per l'istologia. Tuttavia, l'errata interpretazione causata da falsi positivi si verifica in circa il 13,5-33% dei casi [63, 76]. La lunghezza media dei campioni core ottenuti con EUS-FNA è $6,5 \pm 5,3$ mm (range 1-22mm) [77]. La raccolta di frammenti di tessuto per l'istologia EUS-FNA non sembra interferire con l'ulteriore valutazione citopatologica dei restanti campioni [63, 76, 80].

I tessuti ottenuti con la EUS-TCB vengono generalmente attentamente recuperati da un sottile ago di iniezione dall'incavo dell'ago Trucut e quindi collocati in formalina tamponata e processati con le stesse modalità previste per i campioni delle pinze biottiche. La lunghezza media dei campioni core ottenuti con EUS-TCB è 10 mm (range 2-18 mm) [77]. Un terzo dei campioni è frammentato [93]. È necessario prestare particolare attenzione a non perdere i piccoli campioni durante il trattamento.

7.4. TRATTAMENTI SPECIALI DEL CAMPIONE

Nei casi di sospetta infezione da micobatteri è necessario ottenere conferma microbiologica prima del trattamento. Pertanto, il materiale da un passaggio d'ago va riservato all'analisi specifica e adeguatamente fissato secondo i protocolli locali. È possibile ese-

guire una reazione a catena della polimerasi su del materiale immerso in paraffina ottenuto con biopsia EUS-guidata per rilevare dei micobatteri nel caso in cui la diagnosi non fosse stata inizialmente sospettata [109, 110]. Allo stesso modo, in caso di sospetto linfoma, un campione deve essere posizionato in adeguato terreno di trasporto per citometria a flusso, che è stata riportata aumentare significativamente la resa per la diagnosi di linfoma [111, 112].

8. COMPLICANZE DELLA EUS-FNA E LORO PREVENZIONE

La EUS-FNA è una procedura sicura con una percentuale di complicanze dell'1% circa (livello di evidenza 2++). Le complicanze includono infezioni, sanguinamento e pancreatite acuta. Sono più frequenti in seguito a EUS-FNA su lesioni cistiche rispetto alle lesioni solide (livello di evidenza 2-). La batteriemia è rara in seguito a EUS-FNA compresa quella delle lesioni perirettali e rettali (livello di evidenza 2++). Gli aghi da 19G, 22G e 25G presentano percentuali di complicanze simili. La EUS-TCB transesofagea e quella transgastrica hanno profili di sicurezza simili rispetto alla EUS-FNA, almeno in mani esperte (livello di evidenza 1-). L'aspirina e i farmaci antinfiammatori non steroidei non sembrano aumentare il rischio di sanguinamento in seguito a EUS-FNA (livello di evidenza 2-).

È consigliata la profilassi antibiotica prima del campionamento EUS-guidato delle lesioni cistiche (grado di raccomandazione C) ma non delle lesioni solide (grado di raccomandazione B). Non è consigliata la profilassi antibiotica dell'endocardite infettiva (grado di raccomandazione B). È consigliato un controllo della coagulazione prima della EUS-FNA solo in pazienti con una storia personale o familiare di disturbi della coagulazione o con una chiara indicazione clinica (grado di raccomandazione C). Il campionamento EUS-guidato non dovrà essere eseguito in pazienti trattati con anticoagulanti orali (grado di raccomandazione C) o farmaci tienopiridinici (grado di raccomandazione D). Inoltre, la terapia con aspirina o farmaci antinfiammatori non steroidei è una controindicazione per il campionamento EUS-guidato delle lesioni cistiche (grado di raccomandazione C).

La EUS-TCB è controindicata per lesioni che richiedono un approccio transduodenale, lesioni <20mm o cistiche e quando l'operatore ha limitata esperienza con la EUS-FNA standard (grado di raccomandazione D).

8.1. QUAL È IL RISCHIO COMPLESSIVO DI COMPLICANZE ASSOCIATE CON LA EUS-FNA?

La morbilità EUS-FNA riportata nelle serie prospettive elencate nella **tabella 6** variava tra 0 e 2,5% (1,2% nel materiale raccolto da tutti gli studi). Vi è stato un decesso tra i 2.468 pazienti (0,04%) [57, 59,

113-117]. Le complicanze includono infezioni, sanguinamento e pancreatite acuta. Le serie retrospettive tendono a non riportare tutte le complicanze [118].

8.2. QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO PER COMPLICANZE NELLA EUS-FNA?

A causa del fatto che le complicanze associate alla EUS-FNA sono molto rare, gli studi richiederebbero un numero molto elevato di pazienti in maniera da essere adeguatamente dimensionati per valutare i fattori di rischio per l'insorgenza di complicanze.

Wiersema et al. hanno riportato un'incidenza di complicanze per EUS-FNA significativamente più elevata per le raccolte di fluido pancreatico rispetto alle lesioni pancreatiche solide (3/22 [14%] vs. 2/452 [0,5%], rispettivamente; $P < 0,001$). Tra le complicanze osservate dopo l'aspirazione mediante ago sottile di raccolte di fluido vi sono stati due episodi febbrili e un'emorragia da pseudocisti; due di questi pazienti hanno richiesto un intervento chirurgico [59]. In tutti gli studi successivi (**Tabella 6**) la profilassi antibiotica è stata somministrata prima della EUS-FNA delle raccolte di fluido pancreatico ma ciò nonostante la morbilità totale è rimasta più elevata di quella delle masse solide (5/210 [2,4%] rispetto a 10/1386 [0,7%]). Sulla base di questi dati il carattere cistico delle lesioni è considerato un fattore di rischio per l'insorgenza di complicanze, sia di infezione sia di sanguinamento.

Una maggiore dimensione dell'ago non sembra essere associata a un maggiore rischio di complicanze. Due studi controllati randomizzati che hanno paragonato aghi di dimensioni diverse (22G vs. 25G, e 19G vs. 25G) non hanno registrato alcuna complicanza [27, 28]. In un altro studio, il numero di passaggi d'ago non è stato associato al rischio di complicanze [119]. Visto il rischio molto basso di complicanze da EUS-FNA questi studi sono stati chiaramente sottodimensionati per individuare una differenza significativa.

La EUS-TCB e la EUS-FNA hanno profili di sicurezza simili, almeno in mani esperte. Va notato tuttavia che, a causa della limitata flessibilità dell'ago Trucut, nella maggior parte degli studi la EUS-TCB non è stata eseguita per via transduodenale. Inoltre, in genere, solo le lesioni ≥ 2 cm sono state punte. Uno studio controllato randomizzato su 77 pazienti sottoposti a EUS-TCB oppure a EUS-FNA (utilizzando un ago 22G e un'elevata pressione di aspirazione) ha riscontrato tassi di complicanze simili in entrambi i gruppi (2,3% vs. 2,8%) [90]. Tassi di complicanze simili (1-2,4%) sono stati riportati in due grandi serie prospettiche di EUS-TCB che includevano rispettivamente 96 e 247 pazienti [64, 93]. Quest'ultimo studio ha suggerito che l'esperienza dell'operatore potrebbe essere un fattore importante poiché tutte le complicanze sono state osservate tra i primi 100 pazienti [93]. Alcuni studi minori hanno riportato maggiori tassi di morbilità (4-12,5% incluse complicanze che richiedono un intervento chirurgico) [26, 96, 120].

Tabella 6 - Complicanze della EUS-FNA in serie prospettiche selezionate

Primo autore, anno	Pazienti, n	Follow-up, gg	Persi al follow up, %	Morbilità/Mortalità, %	Complicanze Raccolte fluide	Complicanze Masse solide
Al-Haddad, 2008 [114]	483	30	14	1.4/0	3/83 ⁽¹⁾	4/400
Bourmet, 2006 [115]	213 ⁽²⁾	1	0	2.2/0	1/74 ⁽¹⁾	4/139
Eloubeidi, 2006 [117]	355	3	1	2.5/0	0/0	9/355
Mortensen, 2005 [113]	567 ⁽²⁾	Nessun dato	Nessun dato	0.4/0.2	0/33 ⁽¹⁾	2/534
Williams, 1999 [57]	333	Nessun dato	Nessun dato	0.3/0	1/20 ⁽¹⁾	0/313
Bentz, 1998 [116]	60	Nessun dato	Nessun dato	0/0	Nessun dato	Nessun dato
Wiersema, 1997 [59]	457	30	0	1.1/0	3/22	2/435

(1) Antibiotici somministrati per profilassi

(2) Pazienti che eseguono interventi EUS-guidati, oltre alla FNA, non furono inclusi nella tabella

8.3. COMPLICANZE SPECIFICHE E LORO PREVENZIONE

8.3.1. Infezione

L'incidenza di batteriemia in seguito a EUS-FNA, inclusa la EUS-FNA delle lesioni perirettali e retta- li, è bassa (0-6%) e simile a quella osservata dopo la EUS senza FNA [121- 124]. Secondo linee guida recentemente pubblicate, la profilassi antibiotica non è consigliata per prevenire l'endocardite infettiva in pazienti con fattori di rischio cardiaco, sottoposti a EUS-FNA [125, 126].

Le complicanze infettive dopo la EUS-FNA di le- sioni solide (comprese lesioni rettali e perirettali) sono molto rare, con incidenze tra lo 0% e lo 0,6% in grandi serie prospettiche [57, 59, 113-115, 117, 123]. Come discusso in precedenza, è ormai uni- versalmente riconosciuto che il maggiore rischio di EUS-FNA nelle raccolte fluide giustifica la profilassi antibiotica. I fluorochinoloni somministrati per via endovenosa prima della procedura e per via orale per i 3-5 giorni successivi rappresentano probabilmente la terapia più comunemente utilizzata [114, 125]. Gli antibiotici beta-lattamici sono stati usati anche in questo contesto [115, 119]. L'incidenza delle compli- canze infettive in studi prospettici che hanno utiliz- zato la profilassi era bassa (0-1,4%) [57, 113-115]. In una grande analisi retrospettiva di 603 pazienti con 651 cisti pancreatiche, un singolo paziente (0,2%) ha sviluppato infezione [127].

La EUS-FNA di cisti mediastiniche può essere com- plicata da un'infezione, tra cui una mediastinite po- tenzialmente letale [26, 128, 129]. Per tale motivo, e in considerazione dell'impatto clinico limitato, la EUS-FNA di semplici lesioni cistiche mediastini- che viene generalmente controindicata [130, 131]. D'altro canto la EUS-FNA potrebbe essere utile per escludere un tumore maligno in lesioni cistiche me- diastiniche atipiche o complesse. In simili casi do- vrebbe essere somministrata la profilassi antibiotica [132].

8.3.2. Sanguinamento

Un sanguinamento clinicamente significativo è una possibile, sebbene estremamente rara, complicanza della EUS-FNA. Sono stati segnalati solo singoli casi tra cui uno risultato fatale [113]. L'incidenza ripor- tata in grandi serie prospettiche era compresa tra lo 0% e lo 0,5% [57, 59, 113-115, 117]. Un sangui- namento auto-limitato durante la procedura e senza conseguenze cliniche è più comune. Il sanguinamento extralume (visibile come un'area ipo/anecogena adia- cente alla lesione punta) si è verificato in 1,3-2,6% delle procedure [133, 134] e il sanguinamento intra- cistico (area iperecogena che si espande gradualmente all'interno della cisti) durante il 6% delle EUS-FNA di cisti pancreatiche [135]. In entrambi i casi la ge- stione è consistita nella cessazione di ulteriori passaggi

d'ago, nell'osservazione mediante ecoendoscopia e in un breve ciclo di antibiotici per prevenire l'infezione [133, 135]. Il decorso clinico si è svolto normalmente in tutti i casi. Sono stati descritti rari casi di sanguina- mento nel lume nel corso della procedura che hanno richiesto un intervento (iniezione di adrenalina e clip emostatiche) [134]. L'effettiva efficacia delle misure suddette nella gestione del sanguinamento extralume o intralume collegato alla EUS-FNA non è ancora sta- ta studiata.

Sebbene non basata sulle evidenze, la conta piastrini- ca e il controllo della coagulazione vengono eseguite prima della EUS-FNA nella maggior parte dei centri, con la conta piastrinica < 50.000/mm³ e INR > 1,5 considerati come controindicazioni al campiona- mento EUS-guidato [43, 114, 130, 136]. Tra le critiche a questo approccio vi sono: una scarsa sensibilità e spe- cificità per la previsione di emorragie post-interven- to, i costi e il rischio effettivo di aumentare anziché diminuire il rischio di controversie [137]. Le recenti linee guida raccomandano di considerare la storia di episodi di sanguinamento, inclusi i dettagli dell'a- namnesi familiare, precedenti eccessivi sanguinamenti post-operatori e post-traumatici, uso di antitromboti- ci, nonché l'esecuzione dei test di coagulazione solo in pazienti con anamnesi positiva o chiara indicazione clinica (ad es., malattia epatica) [137].

I dati sul campionamento EUS-guidato in pazien- ti sottoposti a trattamenti con agenti antitrombotici sono limitati. Uno studio prospettico controllato non ha riscontrato alcun aumento del rischio di sangui- namento in seguito a EUS-FNA in 26 pazienti che assumevano aspirina o FANS rispetto ai 190 controlli (tassi di emorragia generale rispettivamente dello 0% e del 3,7%) [134]. Due di sei pazienti (33%) con una dose di profilassi con eparina a basso peso molecolare (LMWH) presentavano episodi emorragici non clini- camente significativi. Sulla base di questi dati, e sulla base delle linee guida pubblicate, gli autori raccoman- dano che se il campionamento EUS-guidato viene ese- guito su un paziente con LMWH, la procedura deve essere eseguita 8 ore o più dopo la somministrazione del farmaco [134, 138]. Non vi sono dati disponibili sul rischio di campionamento EUS-guidato in pazien- ti trattati con tienopiridine.

Il campionamento EUS-guidato non va eseguito nei pazienti che assumono anticoagulanti orali [139].

Secondo linee guida ESGE recentemente pubblicate per l'endoscopia e gli agenti antiplastrinici, la EUS- FNA di masse solide può essere eseguita in pazienti che assumono aspirina o FANS, ma non in pazienti che assumono tienopiridine (ad es. il clopidogrel).

La EUS-FNA di lesioni cistiche non deve essere ese- guita in pazienti che assumono agenti antiplastrinici di qualsiasi genere [140]. Nel caso in cui sia neces- sario una variazione nella terapia antitrombotica per la EUS-FNA, vanno considerati il rischio tromboem- bolicco del paziente e il rapporto rischi-benefici (per

ulteriori informazioni sulla gestione degli agenti anti-trombotici per procedure endoscopiche si vedano le linee guida specifiche) [139, 140].

8.3.3. Pancreatite acuta

L'incidenza della pancreatite acuta dopo la EUS-FNA per lesioni pancreatiche andavano dallo 0,26% in un ampio studio multicentrico fino al 2% in uno studio prospettico che specificamente ricercava questa complicanza in 100 pazienti consecutivi [117, 118, 134, 141]. Tra i 14 casi analizzati nello studio multicentrico, la pancreatite era lieve, moderata e grave in 10 (71%), 3 (21%), e 1 (7%) caso, rispettivamente. La durata media del ricovero ospedaliero per il trattamento della pancreatite è stato di 3 giorni (range 1-21 giorni). Un paziente (7%) con diverse condizioni di comorbidità è deceduto a seguito di una pancreatite [118]. Tra i fattori che suggerivano la predisposizione a pancreatite post-EUS-FNA, erano inclusi una anamnesi di pancreatite recente e la puntura di una lesione benigna del pancreas. Tuttavia non è stato dimostrato un rapporto significativo [118, 141].

8.3.4. Altre complicanze

Altre complicanze meno frequenti includono la perforazione esofagea o duodenale [59, 113, 115], la peritonite biliare dopo l'aspirazione mediante ago sottile dei dotti biliari ostruiti o della colecisti [142] e la diffusione di cellule tumorali lungo il tragitto dell'ago [143, 144]. La velocità di perforazione dell'esofago cervicale al momento dell'intubazione con un ecoendoscopio curvilineo è 0,06% valutata

in un ampio studio prospettico [145]. Il rischio di perforazione è maggiore nei tumori stenosanti e dovrebbero essere evitati tentativi aggressivi di attraversare la stenosi con l'endoscopio [113]. La peritonite biliare richiede spesso un intervento chirurgico ed è stata riportata dopo casi di puntura accidentale delle vie biliari durante la EUS-FNA successivamente aggravata da colangiopancreatografia retrograda endoscopica [142]. Ad oggi sono stati riportati tre casi di diffusione di tumore in seguito alla EUS-FNA [144, 146, 147]. Uno studio retrospettivo suggerisce che la carcinosi peritoneale correlata al tumore al pancreas potrebbe verificarsi più frequentemente dopo la FNA percutanea rispetto alla FNA EUS-guidata [148].

Note: le linee guida ESGE rappresentano un consenso delle migliori pratiche sulla base delle evidenze disponibili al momento della redazione. Esse potrebbero non essere applicabili a tutte le situazioni e vanno interpretate alla luce degli specifici quadri clinici e risorse disponibili. Potrebbero essere necessari ulteriori studi clinici controllati per chiarire gli aspetti di questi statements, nonché una revisione ove nuovi dati dovessero rendersi disponibili. Considerazioni cliniche potrebbero giustificare dei cambiamenti a queste raccomandazioni. Le linee guida ESGE sono uno strumento formativo per fornire informazioni utili agli endoscopisti per assistere i pazienti. Non sono regole e non dovrebbero essere utilizzate per stabilire uno standard legale di cure o per incoraggiare, sostenere, richiedere, o scoraggiare un particolare trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. DUMONCEAU JM, POLKOWSKI M, LARGHI A ET AL. Indications, results and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 897–912.
2. DUMONCEAU JM, RIPHAUS A, APARICIO JR ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates, and the European Society of Anaesthesiology Guideline: Non-anesthesiologist administration of propofol for GI endoscopy. *Endoscopy* 2010; 42: 960–974.
3. DUMONCEAU JM, ANDRIULLI A, DEVIERE J ET AL. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010; 42: 503–515.
4. HARBOUR R, MILLER J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334–336.
5. CHANG KJ. EUS-guided FNA: the training is moving. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 69–73.
6. BARTHET M, GASMI M, BOUSTIÈRE C ET AL. EUS training in a live pig model: does it improve echo endoscope hands-on and trainee competence? *Endoscopy* 2007; 39: 535–539.
7. RÖSCH T. State of the art lecture: endoscopic ultrasonography: training and competence. *Endoscopy* 2006; 38: 69–72.
8. SAVIDES TJ, FISHER AH, GRESS FG ET AL. 1999 ASGE endoscopic ultrasound survey. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 745–750.
9. WASAN SM, KAPADIA AS, ADLER DG. EUS training and practice patterns among gastroenterologists completing training since 1993. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 914–920.
10. HO KY. Survey of endoscopic ultrasonographic practice and training in the Asia-Pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1231–1235.
11. DAS A, MOURAD W, LIGHTDALE CJ ET AL. An international survey of the clinical practice of EUS. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 765–770.
12. MAFFEI M, DUMORTIER J, DUMONCEAU JM. Self-training in unsedated transnasal EGD by endoscopists competent in standard peroral EGD: prospective assessment of the learning curve. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 410–418.
13. ELOUBEIDI MA, TAMHANE A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 700–708.
14. MERTZ H, GAUTAM S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 33–37.
15. HAREWOOD GC, WIERSEMA LM, HALLING AC ET AL. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 669–673.
16. EISEN GM, DOMINITZ JA, FAIGEL DO ET AL. Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 811–814.
17. SORBI D, VAZQUEZ-SEQUEIROS E, WIERSEMA MJ. A simple phantom for learning EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 580–583.
18. MATSUDA K, TAJIRI H, HAWES RH. How shall we experience EUS and EUSFNA before the first procedure? The development of learning tools. *Dig Endosc* 2004; 16: 236–239.
19. BUSSEN D, SAILER M, FUCHS KH ET AL. A teaching model for endorectal ultrasound-guided biopsy and drainage of pararectal tumors. *Endoscopy* 2004; 36: 217–219.
20. BHUTANI MS, AVEYARD M, STILLS HF. Improved model for teaching interventional EUS. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 400–403.
21. KLAPMAN JB, LOGRONO R, DYE CE ET AL. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1289–1294.
22. LEBLANC JK, EMERSON RE, DEWITT J ET AL. A prospective study comparing rapid assessment of smears and ThinPrep for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates. *Endoscopy* 2010; 42: 389–394.
23. SARKER SK, ALBRANI T, ZAMAN A ET AL. Procedural performance in gastrointestinal endoscopy: live and simulated. *World J Surg* 2010; 34: 1764–1770.
24. VILMANN P, SAFTOIU A. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy: equipment and technique. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1646–1655.
25. WIERSEMA MJ, LEVY MJ, HAREWOOD GC ET AL. Initial experience with EUS-guided trucut needle biopsies of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 275–278.
26. VARADARAJULU S, FRAIG M, SCHMULEWITZ N ET AL. Comparison of EUS-guided 19-gauge Trucut needle biopsy with EUS-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy* 2004; 36: 397–401.
27. SIDDIQUI UD, ROSSI F, ROSENTHAL LS ET AL. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective, randomized trial comparing 22-gauge and 25-gauge needles. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1093–1097.

28. SONG TJ, KIM JH, LEE SS ET AL. The prospective randomized, controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration using 22G and 19G aspiration needles for solid pancreatic or peripancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1739–1745.
29. SAKAMOTO H, KITANO M, KOMAKI T ET AL. Prospective comparative study of the EUS guided 25-gauge FNA needle with the 19-gauge Trucut needle and 22-gauge FNA needle in patients with solid pancreatic masses. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 384–390.
30. YUSUF TE, HO S, PAVEY DA ET AL. Retrospective analysis of the utility of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) in pancreatic masses, using a 22-gauge or 25-gauge needle system: a multicenter experience. *Endoscopy* 2009; 41: 445–448.
31. ITOI T, ITOKAWA F, KURIHARA T ET AL. Experimental endoscopy: objective evaluation of EUS needles. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 509–516.
32. BHUTANI MS, SURYAPRASAD S, MOEZZI J ET AL. Improved technique for performing endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of lymph nodes. *Endoscopy* 1999; 31: 550–553.
33. WALLACE MB, KENNEDY T, DURKALSKI V ET AL. Randomized controlled trial of EUS-guided fine needle aspiration techniques for the detection of malignant lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 441–447.
34. PURI R, VILMANN P, SÄFTOIU A ET AL. Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 499–504.
35. LARGHI A, NOFFSINGER A, DYE C ET AL. EUS-guided fine needle tissue acquisition by using high negative pressure suction for the evaluation of solid masses: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 768–774.
36. RASTOGI A, WANI S, GUPTA N ET AL. A prospective, single-blind, randomized, controlled trial of EUS-guided FNA with and without a stylet. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 58–64.
37. WANI S, GUPTA N, GADDAM S ET AL. A comparative study of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with and without a stylet. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 2409–2414.
38. SAHAI AV, PAQUIN SC, GARIÉPY G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 2010; 42: 900–903.
39. DUMONCEAU JM. Should we discard the needle stylet during EUS-FNA? *Endoscopy* 2011; 43: 167.
40. NAPOLEON B, ALVAREZ-SANCHEZ MV, GINCOUL R ET AL. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas: results of a pilot study. *Endoscopy* 2010; 42: 564–570.
41. GIOVANNINI M, THOMAS B, ERWAN B ET AL. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses: a multicenter study. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1587–1593.
42. ROGART JN, LOREN DE, SINGU BS ET AL. Cyst wall puncture and aspiration during EUS-guided fine needle aspiration may increase the diagnostic yield of mucinous cysts of the pancreas. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 164–169.
43. AL-HADDAD M, GILL KR, RAIMONDO M ET AL. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study. *Endoscopy* 2010; 42: 127–132.
44. THOMAS T, BEBB J, MANNATH J ET AL. EUS-guided pancreatic cyst brushing: a comparative study in a tertiary referral centre. *JOP* 2010; 11: 163–169.
45. SENDINO O, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, SOLÉ M ET AL. Endoscopic ultrasonography-guided brushing increases cellular diagnosis of pancreatic cysts: A prospective study. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 877–881.
46. AL-HADDAD M, RAIMONDO M, WOODWARD T ET AL. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 894–898.
47. NGUYEN YP, MAPLE JT, ZHANG Q ET AL. Reliability of gross visual assessment of specimen adequacy during EUS-guided FNA of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1264–1270.
48. KOCJAN G, CHANDRA A, CROSS P ET AL. BSCC Code of Practice – fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2009; 20: 283–296.
49. NASUTI JF, GUPTA PK, BALOCH ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002; 27: 1–4.
50. WOON C, BARDALES RH, STANLEY MW ET AL. Rapid assessment of fine needle aspiration and the final diagnosis – how often and why the diagnoses are changed. *Cytojournal* 2006; 3: 25.
51. CHANG KJ, KATZ KD, DURBIN TE ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 694–699.
52. ERICKSON RA, SAYAGE-RABIE L, BEISSNER RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 184–190.
53. SAVIDES TJ, DONOHUE M, HUNT G ET AL. EUS-guided FNA diagnostic yield of malignancy in solid pancreatic masses: a benchmark for quality performance measurement. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 277–282.

54. ELOUBEIDI MA, JHALA D, CHHIENG DC ET AL. Yield of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer* 2003; 99: 285–292.
55. GRESS FG, HAWES RH, SAVIDES TJ ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243–250.
56. JHALA NC, JHALA D, ELTOUM I ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy: a powerful tool to obtain samples from small lesions. *Cancer* 2004; 102: 239–246.
57. WILLIAMS DB, SAHAI AV, AABAKKEN L ET AL. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44: 720–726.
58. ELOUBEIDI MA, TAMHANE A, JHALA N ET AL. Agreement between rapid onsite and final cytologic interpretations of EUS-guided FNA specimens: implications for the endosonographer and patient management. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2841–2847.
59. WIERSEMA MJ, VILMANN P, GIOVANNINI M ET AL. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087–1095.
60. CLEVELAND P, GILL KRS, COE SG ET AL. An evaluation of risk factors for inadequate cytology in EUS-guided FNA of pancreatic tumors and lymph nodes. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1194–1199.
61. IGLESIAS-GARCIA J, DOMINGUEZ-MUNOZ JE, ABDULKADER I ET AL. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 1705–1710.
62. CHERIAN PT, MOHAN P, DOURI A ET AL. Role of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic and peripancreatic lesions: is onsite cytopathology necessary? *HPB (Oxford)* 2010; 12: 389–395.
63. MOLLER K, PAPANIKOLAOU IS, TOERMER T ET AL. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic-cytologic analysis. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 60–69.
64. WITTMANN J, KOCJAN G, SGOUROS SN ET AL. Endoscopic ultrasound-guided tissue sampling by combined fine needle aspiration and trucut needle biopsy: a prospective study. *Cytopathology* 2006; 17: 27–33.
65. PELLISÉ URQUIZA M, FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, SOLÉ M ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: predictive factors of accurate diagnosis and cost-minimization analysis of on-site pathologist. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 319–324.
66. LAYFIELD LJ, BENTZ JS, GOPEZ EV. Immediate on-site interpretation of fineneedle aspiration smears: a cost and compensation analysis. *Cancer* 2001; 93: 319–322.
67. SAVOY AD, RAIMONDO M, WOODWARD TA ET AL. Can endosonographers evaluate on-site cytologic adequacy? A comparison with cytotechnologists. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 953–957.
68. HIKICHI T, IRISAWA A, BHUTANI MS ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic masses with rapid on-site cytological evaluation by endosonographers without attendance of cytopathologists. *J Gastroenterol* 2009; 44: 322–328.
69. LEBLANC JK, CIACCIA D, AL-ASSI MT ET AL. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 475–481.
70. TURNER BG, CIZGINER S, AGARWAL D ET AL. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA: a report of accuracy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 91–98.
71. HODA KM, RODRIGUEZ SA, FAIGEL DO. EUS-guided sampling of suspected GI stromal tumors. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 1218–1223.
72. MEKKY MA, YAMAO K, SAWAKI A ET AL. Diagnostic utility of EUS-guided FNA in patients with gastric submucosal tumors. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 913–919.
73. NGUYEN P, FENG JC, CHANG KJ. Endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (FNA) of liver lesions. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 357–361.
74. SINGH P, MUKHOPADHYAY P, BHATT B ET AL. Endoscopic ultrasound versus CT scan for detection of the metastases to the liver: results of a prospective comparative study. *J Clin Gastroenterol* 2009; 43: 367–373.
75. YOSHIDA S, YAMASHITA K, YOKOZAWA M ET AL. Diagnostic findings of ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for gastrointestinal stromal tumors: proposal of a combined cytology with newly defined features and histology diagnosis. *Pathol Int* 2009; 59: 712–719.
76. PAPANIKOLAOU IS, ADLER A, WEGENER K ET AL. Prospective pilot evaluation of a new needle prototype for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration: comparison of cytology and histology yield. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 342–348.
77. IGLESIAS-GARCIA J, DOMINGUEZ-MUNOZ E, LOZANO-LEON A ET AL. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 289–293.
78. YASUDA I, TSURUMI H, OMAR S ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy for lymphadenopathy of unknown origin. *Endoscopy* 2006; 38: 919–924.

79. VOSS M, HAMMEL P, MOLAS G ET AL. Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. *Gut* 2000; 46: 244–249.
80. ARDENGH JC, PAULO GA, NAKAO FS ET AL. Endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration core biopsy: comparison between an automatic biopsy device and two conventional needle systems. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38: 105–115.
81. TURHAN N, AYDOG G, OZIN Y ET AL. Endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosing upper gastrointestinal submucosal lesions: A prospective study of 50 cases. *Diagn Cytopathol* 2011; 39: 808–817.
82. ANDO N, GOTO H, NIWA Y ET AL. The diagnosis of GI stromal tumors with EUS-guided fine needle aspiration with immunohistochemical analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 37–43.
83. AKAHOSHI K, SUMIDA Y, MATSUI N ET AL. Preoperative diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2077–2082.
84. AITHAL GP, ANAGNOSTOPOULOS GK, TAM W ET AL. EUS-guided tissue sampling: comparison of “dual sampling” (Trucut biopsy plus FNA) with “sequential sampling” (Trucut biopsy and then FNA as required). *Endoscopy* 2007; 39: 725–730.
85. LARGHI A, VERNA EC, STAVROPOULOS SN ET AL. EUS-guided trucut needle biopsies in patients with solid pancreatic masses: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 185–190.
86. SAFTOIU A, VILMANN P, GULDHAMMER SKOV B ET AL. Endoscopic ultrasound (EUS)-guided Trucut biopsy adds significant information to EUS-guided fine-needle aspiration in selected patients: a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 117–125.
87. STORCH I, SHAH M, THURER R ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration and Trucut biopsy in thoracic lesions: when tissue is the issue. *Surg Endosc* 2008; 22: 86–90.
88. STORCH I, JORDA M, THURER R ET AL. Advantage of EUS Trucut biopsy combined with fine-needle aspiration without immediate on-site cytopathologic examination. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 505–511.
89. FERNÁNDEZ-ESPARRACH G, SENDINO O, SOLÉ M ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and trucut biopsy in the diagnosis of gastric stromal tumors: a randomized crossover study. *Endoscopy* 2010; 42: 292–299.
90. GERKE H, RIZK MK, VANDERHEYDEN AD ET AL. Randomized study comparing endoscopic ultrasound-guided Trucut biopsy and fine needle aspiration with high suction. *Cytopathology* 2010; 21: 44–51.
91. GINES A, WIERSEMA MJ, CLAIN JE ET AL. Prospective study of a Trucut needle for performing EUS-guided biopsy with EUS-guided FNA rescue. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 597–601.
92. THOMAS T, KAYE PV, RAGUNATH K ET AL. Endoscopic-ultrasound-guided mural trucut biopsy in the investigation of unexplained thickening of esophagogastric wall. *Endoscopy* 2009; 41: 335–339.
93. THOMAS T, KAYE PV, RAGUNATH K ET AL. Efficacy, safety, and predictive factors for a positive yield of EUS-guided Trucut biopsy: a large tertiary referral center experience. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 584–591.
94. KIPP BR, PEREIRA TC, SOUZA PC ET AL. Comparison of EUS-guided FNA and Trucut biopsy for diagnosing and staging abdominal and mediastinal neoplasms. *Diagnostic cytopathology* 2009; 37: 549–556.
95. SHAH SM, RIBEIRO A, LEVI J ET AL. EUS-guided fine needle aspiration with and without trucut biopsy of pancreatic masses. *JOP* 2008; 9: 422–430.
96. DEWITT J, MCGREEVY K, LEBLANC J ET AL. EUS-guided Trucut biopsy of suspected nonfocal chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 76–84.
97. GLEESON FC, CLAYTON AC, ZHANG L ET AL. Adequacy of endoscopic ultrasound core needle biopsy specimen of nonmalignant hepatic parenchymal disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1437–1440.
98. MIZUNO N, BHATIA V, HOSODA W ET AL. Histological diagnosis of autoimmune pancreatitis using EUS-guided trucut biopsy: a comparison study with EUS-FNA. *J Gastroenterol* 2009; 44: 742–750.
99. SONG HJ, PARK YS, SEO DW ET AL. Diagnosis of mediastinal tuberculosis by using EUS-guided needle sampling in a geographic region with an intermediate tuberculosis burden. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 1307–1313.
100. ELOUBEIDI MA, MEHRA M, BEAN SM. EUS-guided 19-gauge trucut needle biopsy for diagnosis of lymphoma missed by EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 937–939.
101. IGLESIAS-GARCIA J, POLEY J-W, LARGHI A ET AL. Feasibility and yield of a new EUS histology needle: results from a multicenter, pooled, cohort study. *Gastrointest Endosc* 2011; 73: 1189–1196.
102. BEHLING C. A cytology primer for endosonographers. In: Hawes RH, Fockens P eds. *Endosonography*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006: 273–291.
103. DE LUNA R, ELOUBEIDI MA, SHEFFIELD MV ET AL. Comparison of ThinPrep and conventional preparations in pancreatic fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 71–76.
104. WALLACE WA, MONAGHAN HM, SALTER DM ET AL. Endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration and liquid-based thin-layer cytology. *J Clin Pathol* 2007; 60: 388–391.
105. ARBYN M, BERGERON C, KLINKHAMER P ET AL. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 167–177.

106. FABRE M, BEN-LAGHA N, PALAZZO L. La cytologie en milieu liquide peut-elle remplacer la cytologie conventionnelle pour le diagnostic des ponctions à l'aiguille fine sous échographie? Résultats d'une étude prospective multicentrique [abstract]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: A66.
107. MEARA RS, JHALA D, ELOUBEIDI MA ET AL. Endoscopic ultrasound-guided FNA biopsy of bile duct and gallbladder: analysis of 53 cases. *Cytopathology* 2006; 17: 42–49.
108. ROSSI ED, LARGHI A, VERNA EC ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fineneedle aspiration with liquid-based cytologic preparation in the diagnosis of primary pancreatic lymphoma. *Pancreas* 2010; 39: 1299–1302.
109. BERZOSA M, TSUKAYAMA DT, DAVIES SF ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for the diagnosis of extrapulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010; 14: 578–584.
110. MICHAEL H, HO S, POLLACK B ET AL. Diagnosis of intra-abdominal and mediastinal sarcoidosis with EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 28–34.
111. KHASHAB M, MOKADEM M, DEWITT J ET AL. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration with or without flow cytometry for the diagnosis of primary pancreatic lymphoma – a case series. *Endoscopy* 2010; 42: 228–231.
112. RIBEIRO A, PEREIRA D, ESCALÓN MP ET AL. EUS-guided biopsy for the diagnosis and classification of lymphoma. *Gastrointest Endosc* 2010; 71: 851–855.
113. MORTENSEN MB, FRISTRUP C, HOLM FS ET AL. Prospective evaluation of patient tolerability, satisfaction with patient information, and complications in endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 2005; 37: 146–153.
114. AL-HADDAD M, WALLACE MB, WOODWARD TA ET AL. The safety of fine-needle aspiration guided by endoscopic ultrasound: a prospective study. *Endoscopy* 2008; 40: 204–208.
115. BOURNET B, MIGUERES I, DELACROIX M ET AL. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy* 2006; 38: 349–354.
116. BENTZ JS, KOCHMAN ML, FAIGEL DO ET AL. Endoscopic ultrasound-guided real-time fine-needle aspiration: clinicopathologic features of 60 patients. *Diagn Cytopathol* 1998; 18: 98–109.
117. ELOUBEIDI MA, TAMHANE A, VARADARAJULU S ET AL. Frequency of major complications after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a prospective evaluation. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 622–629.
118. ELOUBEIDI MA, GRESS FG, SAVIDES TJ ET AL. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 385–389.
119. O'TOOLE D, PALAZZO L, AROTCARENA R ET AL. Assessment of complications of EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 470–474.
120. POLKOWSKI M, GERKE W, JAROSZ D ET AL. Diagnostic yield and safety of endoscopic ultrasound-guided trucut biopsy in patients with gastric submucosal tumors: a prospective study. *Endoscopy* 2009; 41: 329–334.
121. JANSSEN J, KÖNIG K, KNOP-HAMMAD V ET AL. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 339–344.
122. BARAWI M, GOTTLIEB K, CUNHA B ET AL. A prospective evaluation of the incidence of bacteremia associated with EUS-guided fine-needle aspiration. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 189–192.
123. LEVY MJ, NORTON ID, CLAIN JE ET AL. Prospective study of bacteremia and complications with EUS FNA of rectal and perirectal lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 684–689.
124. LEVY MJ, NORTON ID, WIERSEMA MJ ET AL. Prospective risk assessment of bacteremia and other infectious complications in patients undergoing EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 672–678.
125. BANERJEE S, SHEN B, BARON TH ET AL. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 791–798.
126. ALLISON MC, SANDOE JAT, TIGHE R ET AL. Antibiotic prophylaxis in gastrointestinal endoscopy. *Gut* 2009; 58: 869–880.
127. LEE LS, SALTZMAN JR, BOUNDS BC ET AL. EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic cysts: a retrospective analysis of complications and their predictors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 231–236.
128. AERTS JGJV, KLOOVER J, LOS J ET AL. EUS-FNA of enlarged necrotic lymph nodes may cause infectious mediastinitis. *J Thorac Oncol* 2008; 3: 1191–1193.
129. ANNEMA JT, VESELIC M, VERSTEEGH MI ET AL. Mediastinitis caused by EUS-FNA of a bronchogenic cyst. *Endoscopy* 2003; 35: 791–793.
130. JENSSEN C, DIETRICH CF. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy and trucut biopsy in gastroenterology – An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 743–759.
131. ERICKSON RA. EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 267–279.
132. FAZEL A, MOEZARDALAN K, VARADARAJULU S ET AL. The utility and the safety of EUS-guided FNA in the evaluation of duplication cysts. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 575–580.

133. AFFI A, VAZQUEZ-SEQUEIROS E, NORTON ID ET AL. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: frequency and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 221–225.
134. KIEN-FONG VU C, CHANG F, DOIG L ET AL. A prospective control study of the safety and cellular yield of EUS-guided FNA or Trucut biopsy in patients taking aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or prophylactic low molecular weight heparin. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 808–813.
135. VARADARAJULU S, ELOUBEIDI MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 631–635.
136. BRUGGE WR, LEWANDROWSKI K, LEE-LEWANDROWSKI E ET AL. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004; 126: 1330–1336.
137. CHEE Y, CRAWFORD J, WATSON H ET AL. Guidelines on the assessment of bleeding risk prior to surgery or invasive procedures. *Br J Haematol* 2008; 140: 496–504.
138. ZUCKERMAN MJ, HIROTA WK, ADLER DG ET AL. ASGE guideline: the management of low-molecular-weight heparin and non-aspirin antiplatelet agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 189–194.
139. ANDERSON MA, BEN-MENACHEM T, GAN SI ET AL. Management of antithrombotic agents for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009; 70: 1060–1070.
140. BOUSTIÈRE C, VEITCH A, VANBIERVLIET G ET AL. Endoscopy and antiplatelet agents. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2011; 43: 445–461.
141. GRESS F, MICHAEL H, GELRUD D ET AL. EUS-guided fine-needle aspiration of the pancreas: evaluation of pancreatitis as a complication. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 864–867.
142. DI MATTEO F, SHIMPI L, GABBRIELLI A ET AL. Same-day endoscopic retrograde cholangiopancreatography after transduodenal endoscopic ultrasound-guided needle aspiration: do we need to be cautious? *Endoscopy* 2006; 38: 1149–1151.
143. HIROOKA Y, GOTO H, ITOH A ET AL. Case of intraductal papillary mucinous tumor in which endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy caused dissemination. *J Gastroenterol Hepatol* 2003; 18: 1323–1324.
144. PAQUIN SC, GARIÉPY G, LEPANTO L ET AL. A first report of tumor seeding because of EUS-guided FNA of a pancreatic adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 610–611.
145. ELOUBEIDI MA, TAMHANE A, LOPES TL ET AL. Cervical esophageal perforations at the time of endoscopic ultrasound: a prospective evaluation of frequency, outcomes, and patient management. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 53–56.
146. DOI S, YASUDA I, IWASHITA T ET AL. Needle tract implantation on the esophageal wall after EUS-guided FNA of metastatic mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2008; 67: 988–990.
147. SHAH JN, FRAKER D, GUERRY D ET AL. Melanoma seeding of an EUS-guided fine needle track. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 923–924.
148. MICAMES C, JOWELL PS, WHITE R ET AL. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 690–695.