

L'UTILIZZO DELL'ECOENDOSCOPIA NELLA DIAGNOSI E STADIAZIONE DEI TUMORI GASTROENTERICI

Silvia Minozzi, Carlo Senore, Giovannino Ciccone, Claudio De Angelis

Q

10

QUADERNI

L'UTILIZZO DELL'ECOENDOSCOPIA NELLA DIAGNOSI E STADIAZIONE DEI TUMORI GASTROENTERICI

Silvia Minozzi, Carlo Senore, Giovannino Ciccone, Claudio De Angelis

Quaderno n° 10 - febbraio 2005

L'UTILIZZO DELL'ECOENDOSCOPIA NELLA DIAGNOSI E STADIAZIONE DEI TUMORI
GASTROENTERICI

CPO-Piemonte www.cpo.it - e-mail: info@cpo.it

S.C.D.O. Epidemiologia dei Tumori
A.S.O. San Giovanni Battista di Torino
Via S. Francesco da Paola, 31 - 10123 Torino - tel. 011/6333862 - fax 011/6333861
e-mail: federica.gallo@cpo.it

S.C.D.U. Epidemiologia dei Tumori
A.S.O. San Giovanni Battista di Torino
Via Santena 7, 10126 Torino - tel. 011/6336744 - fax 011/6334664
e-mail: franco.merletti@unito.it

Progetto grafico: Marisa Fiordalise
Stampa: SGI srl Torino

PRESENTAZIONE

Presento con soddisfazione la conclusione del lavoro del gruppo di esperti della Commissione Oncologica Regionale e del Centro di riferimento regionale per l'epidemiologia e la Prevenzione Oncologica (CPO - Piemonte), relativo alla valutazione dell'utilizzo dell'ecoendoscopia nella diagnostica dei tumori dell'apparato gastroenterico.

Ritengo che si tratti di un approccio rigoroso ed appropriato alle preoccupazioni espresse dai gruppi di lavoro della precedente Commissione Oncologica. Diversi componenti di questi gruppi avevano evidenziato una forte variabilità nelle indicazioni all'uso di questa metodica nella stadiazione dei tumori gastroenterici, ipotizzando una situazione di sotto-utilizzo di una metodica potenzialmente efficace ed un uso inefficiente della strumentazione disponibile in Piemonte.

Il rapporto presenta un esame meticoloso di quanto prodotto in questi anni dalla letteratura medico scientifica relativamente alle indicazioni all'uso di questa tecnica diagnostica, unito ad una analisi puntuale della potenziale domanda di prestazioni e ad una rilevazione esaustiva delle dotazioni e dell'attività delle strutture esistenti.

Sulla base di una attenta valutazione di queste informazioni, sono state ricavate precise indicazioni per una pianificazione che tenga conto dell'esigenza di offrire prestazioni diagnostiche di elevata qualità e della necessità di una efficiente allocazione delle risorse disponibili.

La crescita della Rete Oncologica costituisce il quadro di riferimento per l'attuazione delle raccomandazioni contenute nel rapporto. Questo modello organizzativo, attraverso la definizione di percorsi diagnostici e terapeutici integrati e coordinati, costituisce la premessa per garantire un utilizzo appropriato della metodica e un migliore accesso ad essa da parte dei pazienti che ne possono beneficiare. Offre allo stesso tempo l'opportunità di individuare e correggere eventuali carenze.

Ho apprezzato, come Assessore alla Sanità, che un gruppo di esperti di diverse discipline abbia lavorato con competenza, continuità e rigore metodologico utilizzando un approccio che integra l'evidenza scientifica con le informazioni relative all'impatto organizzativo ed alla qualità delle prestazioni. In tal senso il progetto costituisce un concreto esempio di pianificazione dei servizi sanitari della Regione.

Dr. Valter Galante
Assessore alla Sanità della Regione Piemonte

GRUPPO DI LAVORO

Il progetto è stato finanziato con Determinazione 473/DO28.1 del 29/11/1999 (Approvazione dei progetti di intervento sui carcinomi coloretali segnalati dalla Commissione Oncologica Regionale).

La responsabilità della conduzione di tali progetti è stata affidata ad un comitato di coordinamento composto da:

Dr.ssa S. Appiano	- <i>Settore programmazione sanitaria, Assessorato alla Sanità, Regione Piemonte</i>
Dr. S. Sandrucci	- <i>Agenzia Regionale per i Servizi Sanitari, Regione Piemonte</i>
Prof. A. Mussa	- <i>Chirurgia oncologica, ASO S Giovanni Battista, Molinette.</i> <i>Coordinatore Commissione Oncologica Regionale</i>
Prof. L. Dogliotti	- <i>Oncologo, ASO S Luigi, coordinatore Polo oncologico</i>
Prof. G. Fronda	- <i>Chirurgia 7, ASO S Giovanni Battista, Molinette.</i> <i>Segretario gruppo tumori gastroenterici, Commissione Oncologica Regionale</i>
Dr. C. Senore	- <i>epidemiologo, SCDO Epidemiologia, CPO Piemonte</i>
Dr. M. Uberti	- <i>medico di medicina generale</i>

Il coordinamento dell'attività del progetto per la valutazione dell'ecoendoscopia è stato affidato al professor L. Dogliotti e al dottor. C. Senore.

Il presente documento è stato elaborato da:

Dott.ssa Silvia Minozzi	- <i>epidemiologa, Centro Cochrane Italiano</i>
Dott. Carlo Senore	- <i>epidemiologo, SCDO Epidemiologia, CPO Piemonte,</i> <i>ASO S Giovanni Battista, SGAS</i>
Dott. Giovannino Ciccone	- <i>epidemiologo, SCU Epidemiologia, CPO Piemonte,</i> <i>ASO S Giovanni Battista, Molinette</i>
Dott. Claudio De Angelis	- <i>Responsabile Ecoendoscopia, UOADU GastroEpatologia,</i> <i>ASO S Giovanni Battista, Molinette</i>

La revisione di letteratura è stata effettuata dalla Dott.ssa Silvia Minozzi

L'analisi dei dati derivati dalle SDO e la stima dei casi eleggibili in Piemonte è stata condotta dal Dott. Giovannino Ciccone e dal Dott. Carlo Senore.

GRUPPO DI CONSENSO

Il documento è stato rivisto e approvato da un gruppo di revisori composto dai membri del comitato di coordinamento, dal coordinatore della Rete Oncologica Piemontese, dr. O. Bertetto, dal dr. N. Segnan (CPO Piemonte), dal dr. O. Davini (Radiologia ASO S Giovanni Battista) e dai responsabili dei servizi di ecoendoscopia piemontesi, nel corso di un incontro in cui sono stati discussi i principali risultati e le conclusioni del lavoro.

INDICE

PRESENTAZIONE	3
GRUPPO DI LAVORO	4
INTRODUZIONE	7
OBIETTIVI GENERALI	8
METODOLOGIA PER LA PRODUZIONE DEL RAPPORTO	9
Criteri di appropriatezza delle indicazioni ad eseguire l'esame	9
Indicatori di monitoraggio	11
REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA	12
Obiettivi	12
Metodologia di lavoro	12
Patologie valutate e relativo utilizzo dell'ecoendoscopia	12
Ricerca bibliografica	12
Valutazione della qualità metodologica	13
Riferimenti bibliografici	16
RISULTATI	
ESOFAGO E STOMACO	17
Accuratezza stadiazione TNM	17
Accuratezza minisonde e di EUS con sonde di 8 mm di diametro	18
Accuratezza EUS e EUS-FNA nella stadiazione dei linfonodi dell'asse celiaco	20
Accuratezza EUS nella stadiazione Ca esofago dopo radioterapia e chemioterapia	21
Confronto accuratezza EUS - TC spirale	22
Stadiazione con EUS come indicatore prognostico per la sopravvivenza	23
Impatto terapeutico	24
Riproducibilità, accuratezza e esperienza dell'operatore	24
Conclusioni	25
Riferimenti bibliografici	27
Tabelle di descrizione degli studi	29
PANCREAS	59
Confronto della accuratezza di EUS con TC spirale nella diagnosi, nella individuazione della invasione vascolare e nella stadiazione dei tumori del pancreas e della papilla	59
Accuratezza EUS-FNA nella diagnosi di malignità	60
Diagnosi differenziale con pancreatite cronica	62
Impatto terapeutico, operabilità VS non operabilità	63
Impatto sugli outcomes clinici (sopravvivenza)	64
Riproducibilità, accuratezza, e esperienza dell'operatore	64
Conclusioni	65
Riferimenti bibliografici	66
Tabelle di descrizione degli studi	68

RETTO	103
Confronto della accuratezza di EUS con RM o TC nella stadiazione	103
Accuratezza nella stadiazione dopo radioterapia e chemioterapia	104
Accuratezza nella individuazione di recidive locali dopo intervento chirurgico	104
Stadiazione con EUS come indicatore prognostico per sopravvivenza e impatto terapeutico	105
Riproducibilità, accuratezza, e esperienza dell'operatore	106
Conclusioni	106
Riferimenti bibliografici	108
Tabelle di descrizione degli studi	109
DATI DELLA REGIONE PIEMONTE	121
Stima dei casi eleggibili per anno e per quadrante/polo	121
Situazione piemontese	124
Attività e dotazione dei centri esistenti	124
Ipotesi organizzative	124
Training e formazione	125
Riferimenti bibliografici	127
SINTESI DEI DATI DI LETTERATURA E RACCOMANDAZIONI	129
ALLEGATO 1	131
Questionario per la rilevazione dell'attività dei centri piemontesi	
ALLEGATO 2	133
Modulo richiesta esame	

INTRODUZIONE

L'ecoendoscopia (EUS) rappresenta una tecnica diagnostica indicata per la stadiazione dei tumori gastroenterici, ma utilizzata anche per la diagnostica di altre patologie dell'asse epato-bilio-pancreatico. L'interesse per questa metodica deriva dal fatto che, rispetto all'endoscopia tradizionale, permette di ottenere informazioni anche sulla parete intestinale. Lo sviluppo delle metodiche di prelievo ecoguidato offre inoltre la possibilità di ottenere campioni cito-istologici, che permettono una diagnosi più accurata.

La possibilità di effettuare prelievi mirati permette inoltre di prevedere potenziali applicazioni anche per patologie non gastroenteriche, come nel caso della valutazione dei linfonodi mediastinici nei pazienti con sospetto di carcinoma del polmone.

Diversi studi condotti nella fase iniziale di diffusione della metodica avevano mostrato una maggiore accuratezza dell'ecoendoscopia nella stadiazione dei tumori gastroenterici rispetto ad altre tecniche di immagine disponibili (TC, RMN).

Valutazioni più recenti hanno però evidenziato problemi di accuratezza della metodica e di variabilità tra operatori. Questi risultati, insieme ad altri fattori come il costo della strumentazione, elevato anche in relazione alle ristrette possibilità di utilizzo, e l'impegno richiesto agli operatori per mantenere un livello adeguato di performance, hanno contribuito a rallentare la diffusione di questa tecnica diagnostica.

Questa situazione di incertezza si riflette anche nelle linee guida più recenti sul trattamento dei tumori gastroenterici, che non forniscono indicazioni univoche sull'utilizzo della metodica. In assenza di raccomandazioni definite si osserva una discreta variabilità nelle indicazioni e nell'utilizzo.

Incertezza sulle indicazioni e variabilità nell'uso sono emerse anche nell'ambito dei lavori del sottogruppo sui tumori gastroenterici della Commissione Oncologica della Regione Piemonte. L'utilizzo dell'ecoendoscopia nella diagnosi e nella stadiazione veniva proposto

come approccio standard per diversi tipi di tumore dell'apparato gastroenterico e contemporaneamente si evidenziava una carenza di risorse sia in termini di strumentazione che di personale formato, che determinava lunghe liste di attesa. Sulla base di tale analisi si concludeva che era ipotizzabile in Piemonte una situazione di sotto-utilizzo di una metodica potenzialmente efficace e che di conseguenza era necessario richiedere all'assessorato alla Sanità di prevedere investimenti adeguati per un potenziamento dei servizi di ecoendoscopia sia in termini di ammodernamento della strumentazione esistente che di creazione di nuovi centri dedicati. Questa impostazione era però messa in discussione da altri operatori, in particolare chirurghi, che lamentavano la scarsa affidabilità della tecnica e suggerivano invece di utilizzare più frequentemente altre metodiche di recente introduzione come la TC spirale, ritenute non meno accurate e comunque più affidabili, oltretutto facilmente disponibili nei diversi poli oncologici. Questa diversità di impostazione determina una diversità di approccio nei diversi servizi della regione: l'utilizzo della ecoendoscopia nella stadiazione dei tumori gastroenterici sembra attualmente determinato non tanto in relazione a precisi protocolli diagnostici, quanto in base alla disponibilità e accessibilità degli strumenti.

In assenza di revisioni sistematiche della letteratura che raccogliessero e sintetizzassero le prove di efficacia o di linee guida basate sui dati di letteratura che dessero indicazioni di comportamento clinico e in considerazione del fatto che i costi per il SSN sono elevati (macchinari costosi, training lunghi per gli operatori), si è ritenuto appropriato condurre una analisi sistematica della letteratura più recente con l'obiettivo di definire quali categorie di pazienti possono effettivamente trarne beneficio in termini di esiti clinici e terapeutici preliminarmente alla definizione di indicazioni da trasmettere all'autorità sanitaria regionale.

OBIETTIVI GENERALI

Questo progetto di valutazione dell'ecoendoscopia ha l'obiettivo di condurre una preliminare valutazione dell'impatto della introduzione di questa nuova metodica diagnostica nella regione Piemonte attraverso una:

- Revisione sistematica della letteratura sulla accuratezza dello strumento diagnostico nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori gastroenterici e sull'impatto del suo utilizzo in termini di scelte terapeutiche e salute del paziente.
- Definizione delle indicazioni appropriate all'uso della metodica nella diagnosi e nel trattamento dei tumori gastroenterici (quali categorie di pazienti possono effettivamente trarne beneficio in termini di outcomes clinici e terapeutici)
- Stima, in base alle indicazioni così definite e all'incidenza attesa delle patologie per cui sia indicato l'uso dell'ecoendoscopia, del numero di pazienti che ogni anno dovrebbero essere sottoposti al test
- Definizione, sulla base dei risultati di queste analisi, di possibili ipotesi di distribuzione delle unità di ecoendoscopia sul territorio regionale e condurre valutazioni del loro impatto in termini di costi e organizzazione dei servizi.

METODOLOGIA PER LA PRODUZIONE DEL RAPPORTO

Le tappe che hanno scandito la produzione del presente rapporto sono state:

- formulazione dei quesiti clinici a cui il rapporto doveva rispondere: tali quesiti sono stati discussi e concordati dal gruppo di lavoro sulla base della rilevanza clinica, del comportamento dei medici relativo alle abitudini prescrittive, della disponibilità attuale di risorse.
- Definizione dei criteri di inclusione degli studi per i singoli quesiti e dei criteri per la valutazione della qualità metodologica degli studi.
- Ricerca bibliografica per reperire linee guida, pubblicazioni secondarie (revisioni sistematiche e rapporti di technology assessment) e studi primari; la ricerca è stata effettuata sui principali siti internet di linee guida e di technology assessment, sulle banche dati Medline, Embase, Cochrane Library dal 1997 al 2003.
- Definizione dei criteri di appropriatezza delle indicazioni terapeutiche ad eseguire l'esame.
- Raccolta dei dati epidemiologici relativi alla situazione attuale nella Regione Piemonte e dei dati relativi alla struttura e ai volumi di attività dei centri piemontesi.
- Stesura della bozza del documento da parte del gruppo di lavoro.
- Identificazione di esperti di altre specialità e competenze per la creazione del gruppo di consenso a cui inviare la bozza del documento per effettuare un processo di revisione.
- Discussione e condivisione della bozza del documento con il gruppo di consenso
- Stesura della versione definitiva del documento.

CRITERI DI APPROPRIATEZZA DELLE INDICAZIONI AD ESEGUIRE L'ESAME

Nella valutazione di uno strumento diagnostico, vi sono diverse fasi che corrispondono a diversi tipi di disegni di studio [6]. Fig.1

La prima fase è quella della valutazione della **performance di un test**, ossia della sua capacità di distinguere correttamente i soggetti affetti dalla patologia di interesse dai soggetti che non ne sono affetti; gli studi più validi per

rispondere a questo quesito sono nella fase precoce della ricerca gli studi caso-controllo in cui il test viene effettuato in soggetti sicuramente affetti dalla patologia in esame e in soggetti sicuramente non affetti già valutati con un adeguato reference standard; questo disegno di studio è adatto nella fase precoce della ricerca su un nuovo test e dice se il test ha caratteristiche promettenti in condizioni ideali; nella fase successiva della ricerca gli studi più validi sono gli studi prospettici effettuati su una coorte di pazienti reclutati consecutivamente in un setting clinico reale con i segni e/o i sintomi della patologia e che include tutto lo spettro possibile di quadri clinici (quadro conclamato, sintomi lievi, possibili altre patologie che simulano il quadro clinico); tutti i pazienti vengono sottoposti sia al nuovo test che al reference standard; questo disegno di studio è adatto per confermare in condizioni cliniche reali la performance del test.

La seconda fase della sperimentazione è quella in cui viene valutato **l'impatto sul processo diagnostico**; gli studi più validi sono studi prospettici in cui tutti i soggetti vengono sottoposti al nuovo test, alla procedura diagnostica standard e al reference standard.

La terza fase è quella in cui viene valutato **l'impatto terapeutico** dell'utilizzo del nuovo test, ossia viene valutato se l'introduzione del nuovo test nella pratica clinica consente di modificare l'iter terapeutico rispetto alla diagnostica tradizionale, per esempio evitando terapie inutili o scegliendo la terapia più adatta per quello stadio della malattia. Lo studio più valido è in questo caso lo studio controllato randomizzato in cui i soggetti vengono randomizzati a ricevere il nuovo esame o la diagnostica tradizionale e viene valutato se il nuovo test ad esempio consente di ridurre il numero di interventi chirurgici inutili o di aumentare il numero di interventi chirurgici non demolitivi e curativi.

La quarta fase è quella in cui viene valutato **l'impatto su outcomes** clinici, ossia viene valutato se l'utilizzo del nuovo test e le scelte terapeutiche che ne conseguono hanno un impatto sulla salute del paziente, in termini per

esempio di risoluzione della sintomatologia o di aumento della sopravvivenza. Anche in questo caso lo studio più valido è lo studio controllato randomizzato in cui i soggetti vengono randomizzati a ricevere il nuovo esame o la diagnostica tradizionale e viene valutato se fra i due gruppi vi sono differenze nella misura di risultato clinica che è stata scelta.

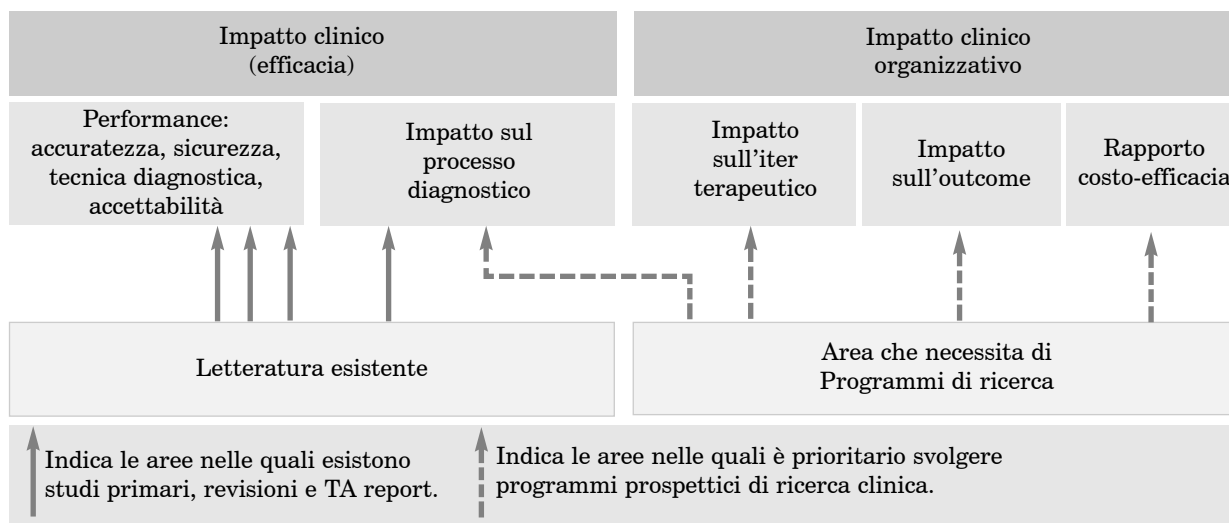
Infine l'ultima tappa del processo di valutazione di un test è l'**analisi costi-efficacia**.

Per poter definire appropriata l'esecuzione di un test in determinate circostanze cliniche, dovrebbero esserci dati relativi a tutte le prime quattro fasi del processo di valutazione. Nella realtà l'utilizzo del modello dello studio controllato randomizzato per valutare l'impatto dell'utilizzo di

un test diagnostico su outcomes terapeutici e clinici ancora non è diffuso; in particolare non sono stati reperiti studi controllati randomizzati che valutassero l'impatto terapeutico e clinico dell'utilizzo della ecoendoscopia.

Per questa ragione il gruppo di lavoro ha deciso di utilizzare, per rispondere a questi quesiti, informazioni utili tratte da studi osservazionali prospettici o retrospettivi che valutavano la relazione fra utilizzo della ecoendoscopia e il tipo di terapia effettuata o la sopravvivenza; inoltre informazioni utili sono state tratte anche da studi che valutavano la accuratezza della ecoendoscopia nell'individuare predefiniti criteri di operabilità.

Figura 1. Evidence profile per un test di valutazione diagnostica.



Sulla base di queste considerazioni il gruppo di lavoro ha definito i criteri per considerare appropriata l'esecuzione dell'esame come segue:

Indicazioni appropriate:

l'utilizzo della ecoendoscopia deve considerarsi appropriato quando l'indicazione per la quale l'esame viene richiesto corrisponde ad situazione clinica per la quale:

- esistono prove di buona qualità metodologica che la ecoendoscopia ha una performance diagnostica migliore (in termini di sensibilità e specificità) rispetto alle tecniche convenzionali)
- le informazioni ottenute dall'esame sono in grado di influenzare il comportamento clinico, anche se questa informazione non deriva direttamente da studi controllati randomizzati appositamente disegnati per verificare questa ipotesi

- queste informazioni sono verosimilmente in grado di influenzare l'outcome del paziente attraverso l'esecuzione di interventi terapeutici di documentata efficacia o la non esecuzione di interventi che risulterebbero inefficaci o dannosi.

Indicazioni di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata

L'utilizzo della ecoendoscopia deve considerarsi di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata quando l'indicazione per la quale l'esame viene richiesto corrisponde ad una situazione clinica per la quale non esistono ancora informazioni sufficientemente consolidate.

In particolare sono stati identificati due sottogruppi di possibili situazioni cliniche definite sulla base della seguente tipologia di studi disponibili:

- casi nei quali gli studi hanno documentato una migliore performance diagnostica (in termini di sensibilità e specificità) della ecoendoscopia rispetto alle tecniche convenzionali, senza tuttavia prove di un impatto sul comportamento clinico e quindi sull'outcome del paziente
- casi nei quali non sono disponibili almeno due studi indipendenti di adeguata numerosità e qualità metodologica e con risultati concordanti sulla performance diagnostica del test, anche se esistono i presupposti clinici per un potenziale utilizzo dell'ecoendoscopia.

Indicazioni inappropriate

L'utilizzo della ecoendoscopia deve considerarsi inappropriato quando l'indicazione per la quale l'esame viene richiesto corrisponde ad una situazione clinica in cui lo stadio della malattia è tale che nessuna ulteriore informazione diagnostica modificherebbe il comportamento terapeutico, oppure sono disponibili almeno due studi indipendenti di adeguata numerosità e qualità metodologica e con risultati concordanti che evidenziano una scarsa performance diagnostica dell'esame.

INDICATORI DI MONITORAGGIO

Sulla base delle indicazioni riportate nel capitolo "Sintesi delle evidenze e delle indicazioni terapeutiche" sono stati definiti alcuni indicato-

ri di monitoraggio che possono costituire la base per un'attività di audit clinico. Tali indicatori, elencati qui di seguito, sono finalizzati a valutare la percentuali di esami svolti per indicazioni appropriate, sia sul totale che per ciascuna delle singole indicazioni. Tali indicatori sono finalizzati inoltre a valutare il numero totale di esami eseguiti per centro e per operatore in quanto è noto che l'accuratezza dei risultati di questo esame è fortemente dipendente dall'esperienza e dall'abilità dell'operatore, che a sua volta si raggiunge con un lungo training e con l'esecuzione di un numero elevato di esami all'anno. Gli indicatori sono i seguenti.

- Numero di esami all'anno eseguiti per struttura e per operatore per tipo di patologia (esofago, stomaco, pancreas, retto).
- Percentuale di esami all'anno per struttura per tipo di patologia con associato agoaspirato per effettuazione di esame citologico sul totale degli esami eseguiti.
- Percentuali di ecoendoscopie effettuate per ciascuna delle indicazioni appropriate rispetto al totale degli esami eseguiti.
- Percentuali di ecoendoscopie effettuate per ciascuna delle indicazioni appropriate rispetto al totale degli esami eseguiti nell'ambito di ciascuna patologia.

Per la raccolta di questi dati le singole strutture possono utilizzare il modulo riportato nell'allegato 1 con l'elenco delle indicazioni appropriate per ciascuna patologia.

REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

OBIETTIVI

Valutare l'**accuratezza** dell'ecoendoscopia nella diagnosi, nella stadiazione e nel follow up dei tumori gastroenterici.

Valutare la **riproducibilità** inter osservatore nella interpretazione delle immagini.

Valutare l'**impatto terapeutico** dell'utilizzo della ecoendoscopia nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori gastroenterici (modifica dell'iter terapeutico, individuazione dei pazienti che possono beneficiare dell'intervento chirurgico, individuazione dei pazienti candidati a terapia medica)

Valutare l'**impatto clinico** per il paziente dell'utilizzo della ecoendoscopia (impatto sulla sopravvivenza, qualità della vita).

Valutare il **valore prognostico** dei risultati della ecoendoscopia.

METODOLOGIA DI LAVORO

Patologie valutate e relativo utilizzo dell'ecoendoscopia

I quesiti specifici su cui effettuare le singole ricerche bibliografiche sono stati discussi e concordati dal gruppo di lavoro sulla base della rilevanza clinica del quesito e della esistenza di dati di letteratura.

- Tumore esofageo: accuratezza della stadiazione preoperatoria con EUS convenzionale, minisonde, EUS-FNA, accuratezza della stadiazione dopo chemio-radioterapia, confronto con TC spirale, impatto terapeutico, impatto clinico, valore prognostico; riproducibilità.
- Tumore dello stomaco: accuratezza della stadiazione preoperatoria con EUS convenzionale, minisonde, EUS-FNA, confronto con TC spirale, impatto terapeutico, impatto clinico, valore prognostico; riproducibilità.
- Tumore del pancreas: accuratezza EUS nella diagnosi e nella stadiazione: confronto con TC spirale e MRI; accuratezza EUS-FNA nella diagnosi precoce e nella stadiazione; accuratezza

nella diagnosi differenziale con pancreatite cronica: confronto con TC spirale; impatto terapeutico: confronto con TC spirale, impatto clinico, valore prognostico; riproducibilità.

- Tumori della papilla,: accuratezza EUS e EUS-FNA nella diagnosi precoce e stadiazione; confronto con TC spirale e MRI, impatto terapeutico, impatto clinico, valore prognostico; riproducibilità.

- Tumore del retto: confronto con TC e MRI nella accuratezza della stadiazione, accuratezza EUS nella stadiazione dopo chemio-radioterapia, accuratezza EUS nella individuazione di recidive locali dopo intervento chirurgico, impatto terapeutico, impatto clinico, valore prognostico; riproducibilità.

Ricerca bibliografica

È stata innanzi tutto effettuata una ricerca bibliografica sui principali siti internet di Linee Guida, sui siti delle Agenzie di Technology Assessment, sulle banche dati Medline, Embase e Cochrane Library per ricercare linee guida, rapporti di Technology Assessment e revisioni sistematiche che valutino l'accuratezza dello strumento e ne elenchino le principali indicazioni cliniche.

È stata inoltre effettuata una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase per ricercare gli studi primari che rispondessero ai quesiti non affrontati dalle revisioni sistematiche, rapporti di TA o Linee Guida reperiti.

Per ricercare Linee Guida e rapporti di Technology Assessment è stata effettuata una ricerca bibliografica su Medline, Embase, Cochrane Library. Sono stati inoltre visitati i seguenti siti internet:

SITI DI AGENZIE DI TECHNOLOGY ASSESSMENT

- AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality, USA.
- CAHTA Catalan Agency for Health Technology Assessment, Spagna.

- CCOHTA Canadian Coordinating Office for health Technology Assessment, Canada.
- DAHTA@DIMDI German Agency for Health technology Assessment, Germania.
- ECHTA/ECAHI European Collaboration for Health Technology Assessment.
- EuroScan - The European Information Network on new and Changing Health Technologies.
- FINOHTA Finnish Office for Health Care Technology Assessment, Finlandia.
- DIHTA Danish Center for Evaluation and Health technology Assessment, Danimarca.
- Health Technology Assessment Board of Scotland, Scozia.
- ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA.
- INAHTA International Network of Agencies for Health Technology Assessment (HTA Database).
- ISTAHC International Society of Technology Assessment in health care.
- MSAC Medicare Services Advisory Committee, Australia.
- MTPPI Medical Technology & Practice Patterns Institute, USA.
- NHS R&D Health Technology Assessment programme, UK.
- NHSCRD NHS Centre for Reviews and Dissemination, UK.
- NZHTA New Zealand Health Technology Assessment, New Zealand.
- NICE National Institute for Clinical Excellence, UK.
- SBU The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, Svezia.
- SMM The Norwegian Centre for Health Technology Assessment, Norvegia.
- VATAP U.S. Department of Veterans Affairs Technology Assessment Program, USA.

SITI DI LINEE GUIDA

- NICE National Institute for Clinical Excellence, UK.
- AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality, USA.
- ANAES Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé, Francia.
- Canadian Medical Association, Canada.
- MJA- Clinical Guidelines.
- NGC National Guideline Clearinghouse, USA.
- NZGG New Zealand Guidelines Group, Nuova Zelanda.
- PRODIGY Guidance. NHS Department of health, UK.
- RMO Le References medicales Opposables, Francia.

- SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Scozia.
- NICE National Institute for Clinical Excellence, UK.
- ICSI Institute for Clinical System Improvement, USA.

Per ricercare revisioni sistematiche e studi primari è stata effettuata una ricerca bibliografica dal 1997 al 12/2003 sulle banche dati Medline ed Embase utilizzando le seguenti strategie di ricerca:

Medline: esophageal neoplasms, stomach neoplasms, pancreatic neoplasms, rectal neoplasms, endosonography, sensitivity and specificity, survival analysis, survival rate, prognosis, outcome and process assessment.

Embase: esophagus cancer, stomach cancer, pancreas cancer, rectum cancer, endoscopic echography, sensitivity and specificity, survival, cancer survival, survival rate, prognosis, outcome research.

La ricerca è stata limitata agli studi pubblicati in inglese, francese, italiano, spagnolo.

Valutazione della qualità metodologica

Per la valutazione delle qualità metodologica e delle rilevanza clinica delle Linee Guida sono stati utilizzati i seguenti criteri [11-15]:

- descrizione della composizione del gruppo multidisciplinare che ha redatto la linea guida;
- presenza di uno schema di grading della forza delle raccomandazioni e/o del livello delle evidenze reperite;
- descrizione della metodologia utilizzata per reperire e analizzare gli studi primari;
- descrizione della metodologia utilizzata per elaborare le raccomandazioni;
- descrizione della metodologia utilizzata per sottoporre la bozza delle linee guida ad un processo di revisione prima della loro pubblicazione;
- presenza di una bibliografia aggiornata;
- indicazione della data entro la quale è previsto l'aggiornamento della linea guida;
- indicazioni di eventuali strategie di implementazione;
- indicazione di indicatori di monitoraggio e valutazione.

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi primari sulla accuratezza di un test sono stati utilizzati i seguenti criteri [1-6]:

- Studio prospettico
- Lettura indipendente e cieca del test e del reference standard
- Ampio spettro di quadri clinici della

malattia nel campione di pazienti sottoposti al test (descrizione accurata delle caratteristiche dei malati e dei non malati al reference standard: dati demografici, condizioni di comorbidità, etc)

- Tutti i soggetti sottoposti ad entrambi i test o follow up adeguato dei soggetti negativi al test sperimentale (assenza di verification bias)
- Descrizione accurata della modalità di esecuzione del test e del reference standard
- Descrizione del setting
- Valutazione della riproducibilità inter osservatore dei risultati
- Definizione esplicita della soglia del test utilizzata
- Descrizione expertise operatore che effettua la EUS (numero di esami all'anno)
- Presentazione dati per calcolare sensibilità (SENS), specificità (SPEC), rapporti di verosimiglianza (RV)

Per la valutazione della qualità metodologica delle revisioni sistematiche sono stati utilizzati i seguenti criteri [8-10]:

Descrizione modalità reperimento studi primari:

- adeguata: descritte strategia di ricerca, periodo considerato, banche dati/fonti di informazioni utilizzate
- parzialmente adeguata. Riportate solo le fonti di informazione e gli anni coperti, ma non la strategia di ricerca
- inadeguata: mancano entrambe le informazioni

Completezza della ricerca:

- adeguata: utilizzate almeno due banche dati, le bibliografie degli articoli reperiti, eventuale ricerca manuale su riviste non indicizzate, ricercati anche articoli non pubblicati
- parzialmente adeguata: utilizzate almeno due banche dati più le altre fonti di informazione, ma non sono stati cercati lavori non pubblicati
- inadeguata: utilizzata una sola banca dati
- non valutabile: le informazioni non sono riportate

Possibilità di selection bias:

- sì: cercati solo lavori pubblicati, interrogate solo le principali banche dati (Medline), limitazioni di lingua
- no

Descrizione criteri di inclusione degli studi:

- adeguata: descritti disegni di studio, caratteristiche pazienti, intervento sottoposto a

valutazione e intervento di confronto, misure di risultato

- parzialmente adeguata: sono riportati espliciti criteri di inclusione, ma manca uno dei quattro aspetti sopra citati
- inadeguata: non sono descritti espliciti criteri inclusione

Modalità di selezione degli studi:

- adeguata: È stata fatta in modo indipendente e in cieco da almeno due valutatori
- parzialmente adeguata: è stata fatta in modo indipendente da due valutatori, ma non in cieco
- inadeguata: è stata fatta altrimenti
- non valutabile: le informazioni non sono riportate

Valutazione di qualità degli studi:

- adeguata: eseguita secondo criteri espliciti, riportati nell'articolo
- parzialmente adeguata: è stata eseguita, ma i criteri non vengono riportati
- inadeguata: non è stata eseguita

Sintesi dei risultati

- presenza di tabella riassuntiva con caratteristiche singoli studi: sì/no
- effettuata meta-analisi: sì/no
- in caso affermativo, i metodi statistici sono riportati: sì/no
- in caso affermativo, è stata analizzata l'eterogeneità degli studi: sì/no

Per la valutazione della qualità metodologica degli articoli sul valore prognostico sono stati utilizzati i seguenti criteri [7]

- Studio prospettico di coorte
- Presenza di una coorte iniziale di pazienti e descrizione caratteristiche pazienti
- Modalità di reclutamento dei pazienti e setting descritto
- Caratteristiche rilevanti pazienti descritte (stadio, criteri stadiazione, fattori prognostici)
- Follow up completo e di lunghezza adeguata
- Descrizioni stadio iniziale dei pazienti usciti dallo studio
- Valutazione dell'outcome in cieco (a parte la mortalità)
- Aggiustamento per i fattori prognostici estranei
- Descrizione della precisione della stima (CI).

Per la valutazione della qualità metodologica degli studi sull'impatto terapeutico e sull'impatto clinico sono stati utilizzati i seguenti criteri:

- Studio controllato randomizzato in cui il gruppo sperimentale è sottoposto a ecoendoscopia e il gruppo di controllo ad altro iter diagnostico; la misura di risultato è costituita dalla modifica della terapia e/o da outcomes clinici (sopravvivenza)
- In assenza di studi controllati randomizzati sono stati considerati studi di coorte prospettici o retrospettivi, studi di confronto fra EUS e altra metodica diagnostica (TC o MRI) effettuate su tutti i pazienti; la misura di risultato è costituita dalla accuratezza con cui le due metodiche evidenziano predefiniti criteri di operabilità o non operabilità.

Reference standard

- Per la valutazione della accuratezza della ecoendoscopia come strumento per la diagnosi e la stadiazione dei tumori gastroenterici sono stati considerati solo gli studi che utilizzino come reference standard il reperto chirurgico e/o dell'esame istologico e il follow up clinico per pazienti non operati; infatti dalla lettura di alcune overviews sull'argomento è emerso che a tutt'oggi nessuna altra indagine diagnostica può essere considerata sufficientemente accurata da essere considerata un valido reference standard [16-19]. Per la valutazione dell'impatto terapeutico valutata in studi di confronto fra EUS e altra metodica diagnostica il reference standard è costituito dal risultato all'intervento chirurgico.

Criteri di inclusione delle revisioni

- Revisioni sistematiche: revisioni in cui siano descritti i criteri di inclusione e le fonti di reperimento degli articoli.

- Revisioni che confrontino l'ecoendoscopia con il reperto chirurgico e/o dell'esame istologico e adeguato follow up per pazienti non operati.
- Revisioni che valutino l'accuratezza dell'ecoendoscopia nella diagnosi e/o stadiazione del tumore esofageo, tumore gastrico, tumori del pancreas e della papilla, tumori del retto.
- Revisioni che valutino l'impatto dell'utilizzo del test sulle scelte terapeutiche o su outcomes clinici.
- Revisioni pubblicate in inglese, francese, spagnolo o italiano dal 1995 al 2003.

Criteri di inclusione degli studi primari

- Studi che valutino l'accuratezza dell'ecoendoscopia nella diagnosi e/o stadiazione del tumore esofageo, tumore gastrico, tumori del pancreas e della papilla, tumori del retto utilizzando come reference standard il reperto chirurgico e/o l'esame istologico e il follow up clinico per pazienti non operati.
- Studi che confrontino l'accuratezza della ecoendoscopia con altri strumenti diagnostici (TC, TC spirale, MRI) utilizzando sempre come reference standard il reperto chirurgico e/o dell'esame istologico.
- Studi che utilizzino come misura di risultato una delle seguenti: sensibilità e specificità, curva ROC, rapporti di verosimiglianza.
- Studi controllati e studi controllati randomizzati che valutino l'impatto dell'utilizzo del test su outcomes clinici per il paziente (modifica dell'iter terapeutico, interventi chirurgici evitati, etc.).
- Studi prospettici di coorte che valutino il valore prognostico del risultato del test, l'impatto terapeutico o l'impatto su outcomes clinici.
- Studi pubblicati al 1997 al 2003.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Irwig L, Tosteson A, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Annals of Internal medicine* 1994; 120(8): 667-676.
2. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. *BMJ* 2001; 323: 157-162.
3. Cochrane Methods Working Group on Systematic Review of screening and diagnostic Tests: Recommended Methods; 1996.
4. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid? *JAMA* 1994; 271 (5): 389-391.
5. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett D. Users' guides to the medical literature. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271 (9): 703-707.
6. Knottnerus JA. The evidence base of clinical diagnosis. *BMJ Books*, 2002.
7. Laupacis A, Wells G, Richardson WS, et al. Users' guides to the medical literature: How to use an article about prognosis. *JAMA* 1994; 272: 234-237.
8. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User's guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272 (17): 1367-71.
9. Oxman AD. Checklist for review articles. *BMJ* 1994; 309: 648-651.
10. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *British Journal of Surgery* 2000; 87: 1488-1454.
11. Hayward RSA, Wilson MC. User's guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendation valid? The Evidence Based Medicine Working Group. *JAMA* 1995; 274(7): 570-4.
12. Wilson MC, Hayward RSA. User's guides to the Medical Literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendation and will they help you in caring for your patients? The Evidence Based Medicine Working Group *JAMA* 1995; 274 (20): 1630-1632.
13. Cluzeau FA, Littlejohns P, Grimshaw JM, et al. Development and application of a generic methodology to assess the quality of clinical guidelines. *Int J Qual Health Care* 1999; 11(1): 21-28. Review.
14. Grilli R, Penna A, Liberati A. *Migliorare la pratica clinica*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma, 1995.
15. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage J, et al. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline standardization. *Annals of Internal medicine* 2003; 139: 493-498.
16. Caletti G, Fusaroli P, Bocus P. Endoscopic Ultrasonography. *Digestion* 1998; 59: 509-529.
17. Chak A. Endoscopic Ultrasonography. *Endoscopy* 2000; 32(2): 146-152.
18. Shahid HS, Eysselein VE. Applications of Endoscopic Ultrasonography. Updated 2001. *Medscape gastroenterology* 3(3), 2001.
19. Westwood ME, Bamford JM, Airey CM, et al. How to undertake a clinically relevant systematic review in a rapidly evolving field. *Magnetic Resonance Angiography. International Journal of Technology Assessment in health care* 2002; 18: 24-32.

ESOFAGO E STOMACO

RISULTATI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Linee guida e revisioni sistematiche.

Sono state individuate 2 linee guida e 3 revisioni.

Attraverso la ricerca sui siti di Linee guida è stata individuata una sola linea guida pubblicata dall'ANAES nel 1994. Il documento non è stato ulteriormente considerato in quanto è stato considerato ormai datato rispetto ad uno strumento in rapida evoluzione quale è la ecoendoscopia.

Attraverso contatti con esperti nel campo è stata reperita una linea guida prodotta dalla European Society for Gastrointestinal Endoscopy nel 1996. Questa linea guida, oltre ad essere ormai datata, non risponde ai criteri minimi di qualità metodologica e non è stata perciò ulteriormente considerata.

La ricerca su Medline, Cochrane Library e siti di Agenzie di Technology Assessment ha portato alla individuazione di 3 revisioni. Una era una revisione narrativa sulla accuratezza delle minisonde nella stadiazione del tumore dell'esofago e dello stomaco che non specificava i criteri di inclusione degli studi primari né la strategia di ricerca utilizzata per reperirli ed è stata perciò esclusa dall'analisi. Le altre due erano revisioni sistematiche sulla accuratezza, impatto terapeutico, impatto clinico della ecoendoscopia nella stadiazione del tumore esofageo e dello stomaco.

ACCURATEZZA STADIAZIONE TNM

Risultati delle due revisioni sistematiche

La prima [1] pubblicata nel 1998, è un lavoro di elevata qualità dal punto di vista metodologico.

La revisione si propone di rispondere a 5 quesiti:

Accuratezza: performance di EUS, minisonde, FNA nella corretta stadiazione TNM dei tumori dell'esofago, dello stomaco, del cardias. Per misurare la performance del test, la sensibilità è definita come la capacità del test di stadiazione correttamente T1 e T2; la specificità è definita come la capacità di stadiazione correttamente T3 e

T4. Viene calcolata poi una misura complessiva di performance attraverso il valore Q, che è il punto nella curva SROC in cui la sensibilità è uguale alla specificità, quindi il punto in cui la correttezza della stadiazione è la migliore possibile per tutti i livelli. Per quanto riguarda la stadiazione N la sensibilità è definita come la capacità di stadiazione correttamente N0 e la specificità come la capacità di stadiazione correttamente N1 e N2. I risultati vengono presentati separatamente per la stadiazione T, N e M e per esofago, stomaco, cardias.

I disegni di studio considerati per rispondere a questo quesito sono quelli in cui la EUS è confrontata in modo indipendente e cieco con il reperto chirurgico o istologico (gold standard della diagnosi).

Confronto accuratezza di EUS e TC: i disegni di studio considerati sono quelli in cui sia EUS che TC vengono effettuate su tutti i pazienti e viene valutata separatamente la accuratezza dei due esami rispetto al gold standard chirurgico o istologico. La misura di risultato è la stessa utilizzata per la staging performance e calcolata anche per la TC.

Impatto terapeutico: la misura in cui la stadiazione con EUS modifica l'iter terapeutico rispetto all'utilizzo della strumentazione diagnostica tradizionale; in particolare, la modificazione dell'iter terapeutico si riferisce alla scelta fra terapia medica e chirurgica, e alla scelta fra terapia curativa e palliativa. Il disegno di studio considerato è lo studio comparativo, meglio se randomizzato, in cui EUS viene confrontata con un'altra procedura (TC) e viene valutata la misura in cui i risultati di entrambi gli esami consentono di modificare l'iter terapeutico. La misura di risultato è la modificazione della scelta terapeutica.

Impatto clinico: la misura in cui la stadiazione con EUS si ripercuote sulla salute del paziente: aumento della sopravvivenza, qualità della vita. Il disegno di studio ottimale dovrebbe essere lo studio comparativo (meglio se randomizzato) in cui un gruppo viene sottoposto ad EUS e l'altro alla metodica tradizionale e viene valutato

se la migliore performance nella stadiazione con EUS si ripercuote in un miglioramento degli esiti clinici per il paziente. Le misure di risultato sono la sopravvivenza e la qualità della vita.

Riproducibilità inter ed intraosservatore della interpretazione dei risultati dell'esame, anche in funzione della competenza e dell'esperienza. La misura di risultato è il K definito come il rapporto tra l'accordo reale al di là della componente casuale e l'accordo potenziale al di là della componente casuale.

Gli autori hanno ricercato studi pubblicati fra il 1981 e il 1996. hanno incluso nella revisione 27 studi relativi alla performance della EUS nella stadiazione di cui 13 su esofago, 13 su stomaco, 4 su cardias, 3 sulle minisonde e su 7 su FNA ma solo uno relativo ai tumori gastroesofagei, 8 studi sul confronto con TC, 4 sull'impatto terapeutico, 2 sull'impatto clinico.

Le conclusioni degli autori sono le seguenti:

Accuratezza: la EUS a scansione radiale è altamente efficace nel discriminare gli stati T1 e T2 da T3 e T4 sia nell'esofago che nello stomaco.

La stadiazione T nel cardias è meno buona ma non si possono trarre conclusioni definitive.

Le stenosi non traversabili riducono la accuratezza di EUS ma non vi sono evidenze se questa riduzione giustifichi il rischio di una dilatazione. Le minisonde sembrano avere una elevata accuratezza nel differenziare le lesioni mucose da quelle sottomucose, ma vi sono pochi studi per trarre conclusioni definitive.

La efficacia di EUS nel discriminare N0 da N1 e N2 è meno buona.

Non si possono trarre conclusioni sulla stadiazione M.

Non si possono trarre conclusioni sulla FNA.

Confronto EUS e TC: individuati solo 8 studi che confrontano EUS con CT incrementale: la EUS risulta superiore alla CT ma la metodica di utilizzo di TC non è ben descritta ed è probabile che sia stata utilizzata da operatori molto esperti nell'utilizzo di EUS e fiduciosi in questa metodica e non altrettanto con TC. Pertanto non si possono trarre conclusioni definitive.

Impatto terapeutico e impatto clinico: gli studi sono molto pochi e di bassa qualità; non si possono trarre conclusioni anche se l'impressione è che la EUS possa avere un effetto importante sulle decisioni terapeutiche soprattutto per quanto riguarda il ricorso o meno alla chirurgia.

In conclusione i quesiti ai quali la revisione ha potuto dare risposte affidabili e precise sono:

- l'accuratezza della EUS nella stadiazione corretta del tumore dell'esofago e dello stomaco (T): molto elevata

- accuratezza di EUS nella stadiazione dei linfonodi: buona

I quesiti ai quali la revisione non ha potuto dare risposte definitive a causa della carenza degli studi primari e sui quali quindi è necessaria, secondo il parere degli autori, indirizzare la ricerca futura sono i seguenti.

- accuratezza della EUS nella stadiazione M
- accuratezza della EUS nella stadiazione dei tumori del cardias

- accuratezza delle minisonde nel differenziare le lesioni mucose da quelle sottomucose

- accuratezza della FNA

- confronto EUS e TC

- impatto terapeutico (sulle decisioni terapeutiche) dell'utilizzo della EUS

- impatto su outcomes centrati sulla salute del paziente dell'utilizzo della EUS.

La seconda revisione sistematica [2] reperita è stata pubblicata dagli stessi autori della prima nel 2001. In realtà si tratta dello stesso lavoro, ma vengono pubblicati solo i dati relativi allo staging performance, mentre la descrizione della metodologia di lavoro seguita e delle caratteristiche degli studi inclusi è molto più sintetica. Nel paragrafo 'Discussione' gli autori riferiscono di avere effettuato un aggiornamento della ricerca bibliografica solo su Medline fino al 1999 mantenendo la stessa strategia di ricerca e gli stessi criteri di inclusione. La modalità con la quale gli autori descrivono i risultati di questo aggiornamento è quello tipico delle revisioni narrative: citano gli studi senza descriverli nel dettaglio e riportando i risultati senza i dati.

Riferiscono di avere reperito 7 studi di cui 4 sulle minisonde, 3 che confrontano EUS con CT incrementale e nessuna che confronta EUS con CT spirale. Concludono affermando che l'aggiornamento della ricerca bibliografica ha evidenziato una generale inerzia nella ricerca in questo campo e che l'impatto di questi nuovi studi identificati sulle conclusioni della prima revisione è minimo.

ACCURATEZZA MINISONDE E DI EUS CON SONDE DI 8mm DI DIAMENTRO

Sono stati reperiti 5 studi che rispondevano ai criteri di inclusione. [3-7]

Qualità metodologica due studi sono prospettici, due non specificano la direzione dell'osservazione. In uno la lettura dei test è effettuata in

modo indipendente e cieca; negli altri non è specificato. Vi è verification bias in uno studio. Uno studio non riporta i dati per calcolare sensibilità e specificità. Il limite maggiore degli studi è il campione molto piccolo su cui è effettuata la valutazione. In particolare i pazienti con tumore in stadio T4 verificato istologicamente sono pochissimi in tutti gli studi: da 0 a 6 per i 3 studi che riportano i dati. Nessuno studio fornisce informazioni sulla esperienza dell'esaminatore.

Caratteristiche pazienti e interventi: due studi valutano la possibilità di superare i tumori stenosi dell'esofago con EUS con sonda di 8mm di diametro senza fibre ottiche (EUS 8mm); valutano inoltre la accuratezza di questo strumento nella stadiazione dei tumori dell'esofago. Includono 20 pazienti ciascuno [5, 6].

Due studi valutano accuratezza delle minisonde nella stadiazione del tumore dello esofago (4, includono rispettivamente 53 e 22 pazienti).

Uno studio valuta l'accuratezza delle minisonde nella stadiazione T e N del tumore dello stomaco su 10 pazienti [4]. Due studi valutano l'accuratezza delle minisonde nella stadiazione dei tumori dello stomaco in stadio iniziale su 46 e 78 pazienti [3, 7]: differenziazione dei tumori che invadono solo la mucosa da quelli che invadono la sottomucosa (T1m vs T1sm).

Misure di risultato: tutti gli studi utilizzano la stadiazione TNM. I due studi su EUS 8mm valutano anche la percentuale di pazienti per i quali la stenosi esofagea ha potuto essere superata con la sonda.

EUS con sonda di 8mm senza fibre ottiche: l'obiettivo principale di uno studio [6] era di valutare la possibilità di superare la stenosi esofagea (diametro stimato < 15mm) grazie all'utilizzo di una sonda di dimensioni più piccole rispetto alla EUS tradizionale: 70 pazienti avevano diametro esofageo stimato < 15mm: in tutti i pazienti la stenosi è stata superata e la stadiazione effettuata senza ricorrere a dilatazione o ricorrendo a dilatazioni piccole. Per quanto riguarda i dati di accuratezza nella stadiazione con reference standard istologico, sono riportati solo i dati complessivi di accuratezza, senza dati dettagliati per i diversi stadi solo per 20 pazienti che sono stati operati senza dover ricorrere a chemio-radioterapia prima dell'intervento chirurgico; verosimilmente si tratta quindi di pazienti con stadi iniziali del tumore (non è riportato lo stadio del tumore per questi pazienti).

I dati non si possono perciò considerare validi. Nel secondo studio su 53 pazienti [5], 20 con stenosi esofagea vengono sottoposti a EUS con sonda di 8mm, gli altri a EUS tradizionale. Tutti vengono sottoposti anche a esame con minisonde. La sensibilità risulta essere dello 0% per gli stadi T1 e T2, del 77% e del 100% rispettivamente per gli stadi T3 e T4. L'accuratezza nella stadiazione N è del 55%. Questi dati non possono però essere considerati validi per gli stadi T1, T2 e T4 in quanto i pazienti con tumore verificato istologicamente a questi stadi sono rispettivamente 1, 2 e 4. Gli autori effettuano un confronto fra accuratezza EUS 8mm e accuratezza minisonde, a cui sono sottoposti tutti e 56 i pazienti: questo confronto non può essere ritenuto valido in quanto i pazienti sottoposti a esame con EUS 8 mm erano il sottogruppo di pazienti con stenosi non traversabile con EUS tradizionale e tumore in stadio più avanzato. Non si possono trarre conclusioni sull'accuratezza della EUS con sonde di 8mm a causa del numero limitato di pazienti sui quali è stata effettuata la valutazione e delle debolezze metodologiche degli studi.

Tumore esofageo: in uno studio su 53 pazienti [5] la sensibilità delle minisonde risulta essere del 43% per T1, dell'88% per T2, del 96% per T3, del 100% per T4. Per la stadiazione N l'accuratezza è del 66%. Il 57% dei pazienti con T1 risultano sovrastadiati.

È importante considerare però che i pazienti con stadio T1 verificato istologicamente erano solo 7 e quelli con stadio T4 solo 6. Pertanto i dati relativi a questi stadi non possono essere considerati attendibili.

Nel secondo studio [4] i pazienti inclusi sono solo 10. la sensibilità risulta essere del 100% per T1 e T3, dello 0% per T4 (nessun paziente con stadio T3). La accuratezza della stadiazione N è del 78%. I pazienti con stadio T1 verificato istologicamente erano 4, quelli con stadio T3 erano 5 e 1 aveva un tumore in stadio T4. Tali dati non possono perciò essere considerati attendibili a causa del campione estremamente esiguo.

Tumore gastrico: uno studio valuta la sensibilità delle minisonde per la stadiazione TN in 22 pazienti [4]: la sensibilità risulta del 71% per T1, del 100% per T2 e T3, dello 0% per T4. L'accuratezza nella stadiazione N è del 80%. I pazienti con stadio T1 verificato istologicamente erano 7, quelli con stadio T2 erano 5, quelli con stadio T3 8 e quelli con stadio T4 solo 2.

Il secondo studio valuta l'accuratezza delle minisonde nel differenziare i tumori che invadono solo la mucosa da quelli che invadono anche la sottomucosa (T1m e T1sm) su 46 pazienti [3]. La sensibilità risulta essere abbastanza elevata per gli stadi T1m e T1sm, del 76% e 77% rispettivamente; risulta essere molto bassa viceversa per la stadiazione corretta di T2 (59% per T2mp, 0% per T2ss). La sensibilità per la stadiazione N è del 33%.

L'accuratezza della stadiazione T in funzione delle dimensioni del tumore risulta essere del 85,5% per tumori di diametro < 20mm, del 50% per tumori di diametro > 20mm. È importante tenere presente che i pazienti con stadio T2 verificato istologicamente erano solo 4, per cui i risultati relativi a questo stadio non possono essere considerati attendibili.

Il terzo studio valuta l'accuratezza delle minisonde nel differenziare i tumori in stadio iniziale su 78 pazienti [7]: la sensibilità risulta essere del 70% per lo stadio T1m, del 46% per lo stadio T1sm, del 71% per lo stadio T2mp,ss. È importante tener presente che i pazienti con stadio T1sm verificato istologicamente erano solo 13 e quelli con stadio T2 solo 7, per cui i risultati relativi a questi stadio possono essere considerati solo parzialmente attendibili. La sensibilità nella stadiazione N nel primo studio è del 33%, nel secondo del 17%, mentre l'accuratezza complessiva è del 80% nel secondo studio (nel primo il dato non è riportato).

Per quanto riguarda la stadiazione del tumore esofageo ciò che emerge è la discordanza nei risultati dei due studi per quanto riguarda la sensibilità nella stadiazione di T1 (43% su 7 pazienti e 100% su 4 pazienti). Non si può quindi trarre alcuna conclusione a causa del numero di pazienti estremamente limitato sui quali è stata effettuata la valutazione. Entrambe gli studi viceversa evidenziano una sensibilità elevata per la stadiazione di T3 (pazienti inclusi 5 e 23). Questo dato, per quanto molto preliminare in quanto basato su un campione molto esiguo di pazienti, sembrerebbe evidenziare, al contrario di quanto si ritiene a causa della scarsa penetrazione nei tessuti delle minisonde, una buona sensibilità anche nella stadiazione di tumori in stadio T3. I dati relativi alla stadiazione T4 si riferiscono a 6 e 1 paziente per studio e quindi non possono essere considerati attendibili.

Per quanto riguarda la stadiazione del tumore gastrico le minisonde sembrano essere accurate nel differenziare i tumori limitati alla mucosa da quelli che invadono la sottomucosa. Le minison-

de sembrano avere un'elevata sensibilità anche per la stadiazione di tumori in stadio più avanzato (T2 e T3) anche se la valutazione è stata fatta su un numero estremamente esiguo di pazienti (5 e 8 rispettivamente) per cui non si possono trarre conclusioni.

ACCURATEZZA EUS E EUS-FNA NELLA STADIAZIONE DEI LINFONODI DELL'ASSE CELIACO

Sono stati inclusi nella revisione 6 studi [8-13].

Qualità metodologica: tutti gli studi soffrono di alcune debolezze metodologiche. 4 studi sono retrospettivi, uno non specifica la direzione dell'osservazione e solo uno è prospettico. Nessuno studio specifica se la valutazione dei due test EUS e reference standard chirurgico è stata fatta in modo indipendente e cieco. Non lo è viceversa mai per il reference standard FNA-citologia: infatti il citologo è presente al momento dell'esame, ascolta il giudizio dell'ecoendoscopista relativamente alla supposta malignità del linfonodo e dà indicazioni all'endoscopista relativamente all'adeguatezza o meno del prelievo effettuato con agoaspirato. I due operatori si influenzano perciò reciprocamente, come del resto ribadito dagli autori stessi dei lavori. In tre studi non sono riportati i dati con cui calcolare sensibilità, specificità e accuratezza e in uno i dati riportati in tabella non coincidono con quelli riportati nel testo. La principale debolezza metodologica di questi studi è comunque legata al fatto che vi è confusione fra il concetto di test sperimentale e reference standard per quanto riguarda la EUS-FNA. Infatti tutti gli studi valutano dapprima l'accuratezza di EUS da sola nell'evidenziare linfonodi possibilmente metastatici e la chirurgia e il successivo esame istologico sono usati come reference standard per i soggetti negativi a EUS (assenza di linfonodi asse celiaco supposti positivi) mentre la EUS-FNA e il successivo esame citologico sono usati come reference standard per i soggetti positivi a EUS (presenza di linfonodi supposti positivi a EUS). Questa operazione può essere ritenuta corretta se la citologia è considerata un reference standard adeguato per fare diagnosi di metastasi linfonodali.

3 studi però valutano anche l'accuratezza di EUS-FNA che viene dapprima utilizzata come reference standard e poi come test sperimentale [13, 12, 8]: in questo caso il reference standard è la citologia sul materiale agoaspirato; questa

	Vazquez - Sequeiros [13]	Eluobedi [12]	Reed [11]	Giovannini [10]	Catalano [9]	Parmar [8]
SENS	63	77	72	97	83	100
SPEC	81	85	97	100	98	50
ACC	70	81			96	90
VP +	87	89	95	100	91	
VP -	53	71	82	89	97	

metodologia non può essere considerata valida in quanto innanzi tutto non vi è lettura indipendente e cieca dei due test, anzi i due operatori si influenzano reciprocamente durante l'esecuzione dell'esame, e poi perché vi è verification bias: le misure di accuratezza sono calcolate solo sui supposti positivi al test sperimentale (EUS), nel senso che l'agoaspirato viene effettuato solo sui linfonodi visibili e con caratteristiche endosonografiche suggestive di malignità.

Caratteristiche pazienti e interventi: tutti gli studi includono pazienti con tumore esofageo (adenocarcinoma o carcinoma a cellule squamose) diagnosticato istologicamente e che hanno effettuato una TC per escludere metastasi a distanza. La modalità di esecuzione dell'esame è descritta accuratamente in tutti gli studi.

Misure di risultato: tutti gli studi utilizzano la stadiazione TNM, nel caso specifico lo stadio M1a. I criteri di supposta malignità a EUS per i linfonodi dell'asse celiaco sono i seguenti:
dimensioni > a 5 mm o 1 cm
struttura ipoecoica
margini netti
forma rotonda

Uno studio saggia l'ipotesi che la sola visibilità del linfonodo a prescindere dalle sue caratteristiche sia suggestivo di malignità [12].

Risultati: l'accuratezza di EUS nell'evidenziare linfonodi dell'asse celiaco metastatici risulta essere abbastanza elevata; i dati sono riportati nella tabella. I dati di accuratezza di EUS-FNA non possono essere considerati validi a causa delle grosse debolezze metodologiche degli studi e in particolare del verification bias: solo i positivi a EUS sottoposti a esame citologico. Inoltre non vi è conferma istologica dei risultati di FNA. Per avere dati accurati sarebbe necessario avere conferma istologica dei risultati della citologia, come viene fatto in uno studio escluso dalla revisione in quanto include pazienti con vari tipi di tumore non specificati e non pazienti con tumore esofageo. In questo studio tutti i pazienti sottoposti a EUS-FNA vengono in seguito operati e sottoposti a conferma istologica dell'esame citologico.

ACCURATEZZA EUS NELLA STADIAZIONE CA ESOFAGO DOPO RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA

Sono stati inclusi nella revisione 5 studi [14-18].

Qualità metodologica: Tutti gli studi utilizzano come reference standard l'esame istologico dopo intervento chirurgico. Tutti gli studi sono prospettici. La lettura dell'EUS è di conseguenza stata fatta in modo cieco rispetto ai risultati dell'istologia in tutti gli studi.

Non è specificato viceversa in nessuno tranne uno se la lettura dell'esame istologico è stata fatta in cieco rispetto ai risultati dell'EUS. Si può ritenere comunque che questo fatto sia meno importante nell'indurre una possibile distorsione nella interpretazione dei risultati del reference standard, dal momento che si tratta dell'esame istologico. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a entrambe i test in tutti gli studi (assenza di verification bias) e tutti gli studi riportano i dati per calcolare le misure di accuratezza dell'esame. Viceversa nessuno degli studi valuta la riproducibilità del risultato dell'EUS e solo uno fornisce informazioni sull'esperienza dell'operatore.

Complessivamente, a parte la numerosità del campione non elevata, la qualità degli studi è discreta.

Caratteristiche pazienti e interventi: tutti gli studi tranne uno [16] (che include solo pazienti con carcinoma a cellule squamose) includono pazienti con entrambi i tipi istologici di tumore dell'esofago o della giunzione gastroesofagea. In tutti gli studi il trattamento è costituito da 2-4 cicli di cisplatino/carboplatinum, 5 fluoro gracile e radioterapia. In tutti gli studi l'esame con EUS è effettuato sia prima del trattamento che dopo un periodo di 25 giorni in media. La modalità di esecuzione dell'esame è descritta accuratamente in tutti gli studi.

Misure di risultato: 3 studi [14, 16, 18] utilizzano la stadiazione TNM e valutano l'accuratezza complessiva, sensibilità, downstaging e over-staging di EUS rispetto all'istologia per T ed N.

STADIAZIONE TNM

	SENSIBILITÀ						SENS			OVERSTAGING				DOWNSTAGING				OVER DOWN	
	T0	T1	T2	T3	T4	ACC	N0	N1	ACC	T0	T1	T2	T3	T1	T2	T3	T4	N	N
(16)	47	40	43	53	54	48	67	74	71	53	30	36	21	30	21	26	46	31	26
(18)	21	25	30	64	54	37	79	38	68	79	75	50	46	12	20	32		21	72
(14)	0	0	29	80	100	27	44	80	58	100	100	71	0	0	0	20	0	56	20

RIDUZIONE > 50% MAX AREA
TRASVERSA TUMORE

	Willis [17]	Iseberg [15]
SENS	87	90
SPEC	72	75
ACC	80	83
VP +	80	77
VP -	81	90

Due studi [17, 15] utilizzano come misura di risultato la entità della regressione del tumore misurata con EUS attraverso la misura dell'area del tumore nel punto di massimo spessore sul piano trasverso: i pazienti vengono classificati come rispondenti alla terapia se si osserva una riduzione > del 50% dell'area, non rispondenti se la riduzione è < al 50%. Valutano quindi la correlazione fra riduzione del tumore evidenziata con EUS e la regressione istologica. Riportano anche i dati di accuratezza complessiva secondo il sistema TNM.

Risultati: tutti gli studi che valutano l'accuratezza di EUS nella stadiazione TNM dopo terapia neoadiuvante evidenziano che l'accuratezza per la stadiazione T è bassa. Gli errori nella stadiazione sono praticamente sempre dovuti ad un over staging dovuto al fatto che con EUS non è possibile distinguere una alterazione degli strati della mucosa dovuti alla invasione del tumore e una alterazione degli strati dovuti alla presenza di infiammazione e tessuto cicatriziale. La stadiazione N ha una accuratezza migliore ma comunque insoddisfacente: solo uno studio riporta una accuratezza del 71% paragonabile a quella riscontrabile prima in assenza di terapia; negli altri due la accuratezza risulta inferiore. Gli autori di tutti gli studi concludono che EUS è del tutto inaccurata nella stadiazione TNM dopo chemio-radioterapia e di conseguenza nell'evidenziare una risposta alla terapia. In particolare EUS è inaccurata nella stadiazione di T0, T1, T2 in quanto tende a sovrastadiare poiché non è in grado di distinguere le alterazioni della struttura dell'esofago dovute a invasione tumorale da quelle dovute a infiamma-

zione e tessuto cicatriziale. I risultati dell'esame non possono essere utilizzati per prendere decisioni sul successivo iter terapeutico, in particolare non possono essere utilizzati per escludere un intervento chirurgico che potrebbe essere curativo.

Viceversa i due studi che utilizzano come misura della risposta alla terapia neoadiuvante la riduzione > del 50% dell'area del tumore nel punto di massimo spessore sul piano trasverso, evidenziano una forte correlazione con la regressione valutata istologicamente.

Gli autori concludono pertanto che questa misura può essere più utile clinicamente della stadiazione TNM nell'evidenziare i pazienti che rispondono al trattamento medico e che possono beneficiare del trattamento chirurgico.

CONFRONTO ACCURATEZZA EUS-TC SPIRALE

È stato incluso un solo studio. [19]

Qualità metodologica: studio retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI
Verification bias: SI

Caratteristiche pazienti e interventi: 29 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente

Risultati: EUS è superiore nella stadiazione T ed N e resta l'esame di scelta per una accurata stadiazione. Poiché la TC spirale ha una elevata sensibilità nell'evidenziare gli stadi più avanzati e la presenza di metastasi a distanza, gli autori suggeriscono il seguente percorso diagnostico: utilizzare TC spirale come primo esame: se si evidenziano metastasi a distanza o malattia estesa locoregionale, non procedere ulteriormente con ulteriori esami in quanto la terapia chirurgica non sarebbe comunque possibile. In caso contrario è indicato effettuare EUS. È importante sottolineare però che i dati relativi alla accuratezza della stadiazione M potrebbero essere distorti dal verification bias: 4 pazienti non sono stati sottoposti a verifica con stadiazione

chirurgica in quanto risultati affetti da metastasi a distanza con TC. Tali pazienti non sono stati ulteriormente considerati. Pertanto alcuni di essi avrebbero potuto essere falsi positivi e ciò avrebbe comportato una riduzione della specificità e un aumento del tasso dei falsi positivi.

STADIAZIONE CON EUS COME INDICATORE PROGNOSTICO PER LA SOPRAVVIVENZA

Sono stati inclusi nella analisi 8 studi. [20-27]

Qualità metodologica: tutti assemblano una coorte iniziale di pazienti ma solo due studi sono prospettici, due non specificano se prospettico o retrospettivo. Solo uno studio precisa che la valutazione dell'outcome e delle caratteristiche iniziali dei pazienti è stata fatta in cieco. La non cecità non è tanto rilevante visto che l'outcome è la mortalità, ma potrebbe distorcere le osservazioni per quanto riguarda le cause di morte. Non vi sono persi la *follow up* in 5 studi e negli altri tre sono una percentuale molto piccola del campione iniziale (0,9%, 9% e 3,5%). 2 studi non effettuano aggiustamento per i fattori prognostici e uno non fornisce informazioni in merito. Solo uno studio riporta informazioni sulla precisione delle stime effettuate (intervalli di confidenza). I campioni sono abbastanza numerosi in tutti gli studi (range 50- 209).

Caratteristiche pazienti: 2 studi includono solo pazienti che hanno ricevuto che mio-radio-terapia: in uno studio [25] i pazienti inclusi vengono successivamente operati, nel secondo si tratta di pazienti con carcinoma a cellule squamose giudicati in operabili [21].

Uno terzo studio include solo pazienti con carcinoma a cellule squamose [23]. Gli altri studi includono pazienti con tumore esofageo o gastroesofageo valutati prima di qualunque terapia senza restrizioni per stadio o tipo istologico di tumore.

In 5 studi, tra cui i due che includono solo pazienti candidati alla chemio-radio terapia, il campione è costituito prevalentemente da soggetti con tumore in stadio avanzato: in tutti gli studi tranne uno, la percentuale di pazienti con stadio N1 va dal 70% al 94%; la percentuale di pazienti in stadio T3, T4 va dal 60% al 91%. Negli altri tre studi la percentuale di pazienti in stadio T0-2 e N0 è circa equivalente alla percentuale dei pazienti con stadio T3,4 e N1.

Misure di risultato: tutti gli studi utilizzano la stadiazione TNM e la sopravvivenza con follow up di 3-5 anni e valutano la sopravvivenza in funzione dei diversi parametri valutabili con ecoendoscopia (stadio T,N, linfadenopatia asse celiaco). Uno studio [25] valuta la sopravvivenza in funzione della riduzione della massima area trasversa del tumore dopo terapia adiuvante valutabile con EUS e uno studio valuta la sopravvivenza anche in funzione dell'area del tumore [23]; uno valuta la relazione fra stadiazione con EUS, resezione chirurgica completa e sopravvivenza [27].

Risultati: tutti gli studi evidenziano che la stadiazione preoperatoria con EUS è un valido indicatore prognostico relativamente alla sopravvivenza dei pazienti.

All'analisi univariata tutti gli studi evidenziano che lo stadio T, lo stadio N e la presenza di linfadenopatia dei linfonodi dell'asse celiaco sono fattori predittivi relativamente alla sopravvivenza. Uno dei due studi che valuta la risposta alla terapia medica valuta anche la relazione fra stadio prima del trattamento e sopravvivenza dopo il trattamento: evidenzia che sono fattori predittivi indipendenti di scarsa sopravvivenza all'analisi multivariata il numero di linfonodi positivi (>4) e la sede (asse celiaco) [21]. Gli altri 4 studi che effettuano anche l'analisi multivariata giungono a conclusioni discordanti relativamente alla definizione dei fattori predittivi indipendenti: uno infatti conclude che il solo stadio N è fattore predittivo indipendente di sopravvivenza [22], uno studio conclude che il fattore predittivo indipendente è la presenza di linfadenopatia dell'asse celiaco [20], uno conclude che lo stadio T è l'unico fattore indipendente predittivo [27] e uno conclude che lo stadio T è fattore predittivo in pazienti N0. I due studi che valutano la sopravvivenza in funzione della risposta alla terapia medica valutata con EUS evidenziano che, nonostante sia noto che la capacità di distinguere una lesione di tipo neoplastico da una di tipo infiammatorio o cicatriziale sia scarsa con EUS, ciò nonostante sia la completa restituito ad integrum [21] sia la riduzione di più del 50% della massima area traversa del tumore [25] risultano essere fattori predittivi di sopravvivenza. Uno studio valuta la capacità di EUS di predire il tipo di resezione chirurgica (completa vs non completa) [27] e conclude che EUS è un valido strumento per predire la possibilità di resezione completa in pazienti con stadio T0-2. Andrebbe pertanto effettuato in tutti i pazienti

con carcinoma esofageo in quanto è un esame in grado di fornire informazioni rilevanti per la scelta della terapia.

IMPATTO TERAPEUTICO

I due studi inclusi [28, 29] si pongono come obiettivo di verificare se EUS è uno strumento accurato per evidenziare criteri predefiniti per selezionare i pazienti con carcinoma gastrico in stadio iniziale che possono essere sottoposti a interventi chirurgici meno demolitivi. Entrambe gli studi confrontano i risultati di EUS con il reperto chirurgico o istologico e calcolano sensibilità, specificità e accuratezza EUS. Uno dei due studi [29] valuta anche l'impatto su outcome clinici di due protocolli di trattamento (sopravvivenza, qualità della vita, complicanze). I risultati di questa seconda parte dello studio non possono però essere considerati validi in quanto i pazienti che avevano i requisiti richiesti evidenziati con EUS avrebbero dovuto essere randomizzati ai due tipi di trattamento.

Qualità metodologica: in uno studio [29] gli autori dichiarano nei metodi di voler verificare se EUS è accurato nell'identificare i 4 criteri per candidare il paziente a resezione chirurgica limitata ma poi riportano i risultati solo per uno dei criteri: CA limitato alla mucosa. Inoltre non è specificato cosa intendono con "dissezione limitata dei linfonodi". Riferiscono che 201 pazienti sono stati trattati con la dissezione limitata ma non è chiaro da quali gruppi provengono. Inoltre la accuratezza non è calcolata sui pazienti ma sul numero di lesioni. Pertanto non si possono trarre conclusioni valide da questo studio.

Il secondo studio è retrospettivo [28], non specifica se la valutazione dei risultati dell'EUS e del reference standard è stata fatta in cieco, il campione non è numeroso.

Caratteristiche pazienti e interventi: entrambe gli studi includono pazienti con carcinoma gastrico. L'obiettivo di entrambe è di verificare la accuratezza di criteri endosonografici per candidare il paziente a interventi chirurgici meno demolitivi: la resezione endoscopica della mucosa in uno studio e la gastrectomia con resezione limitata dei linfonodi (senza specificare cosa significhi) nel secondo studio.

Risultati: lo studio che valuta i criteri per indirizzare i pazienti a resezione limitata dei linfonodi non viene considerato a causa delle forte

carezza metodologiche. Il secondo studio [28] valuta la accuratezza di EUS nell'evidenziare i criteri a) e c) dei seguenti: a) limitato alla mucosa b) diametro < 2 cm c) senza lesioni ulcerative intramurali d) adenocarcinoma differenziato; lo studio sembra evidenziare una elevata accuratezza nell'indicare i pazienti che rispondono ai criteri per essere sottoposti a EMR per quanto riguarda lo stadio T (tumori limitati alla mucosa e senza lesioni ulcerative intramurali. Per quanto riguarda la stadiazione N EUS risulta avere una elevata specificità ma una scarsa sensibilità. È importante sottolineare però che i pazienti con metastasi linfonodali erano solo 2 e entrambi avevano un tumore che invadeva la sottomucosa. Non erano perciò candidati alla EMR. I risultati di questo studio andrebbero confermati da ulteriori valutazioni effettuate su campioni più numerosi prima di trarre conclusioni definitive.

RIPRODUCIBILITÀ, ACCURATEZZA E ESPERIENZA DELL'OPERATORE

È stato individuato un solo studio [30] che valuta se e in che misura l'accuratezza di EUS è dipendente dall'abilità e dall'esperienza dell'operatore. In questo studio vengono analizzati i dati relativi a 112 pazienti con tumore dell'esofago o del cardias sottoposti a EUS effettuata dallo stesso operatore nel corso di 10 anni, dall'inizio della sua esperienza come ecoendoscopista dopo aver seguito un corso di 3 settimane.

Lo studio riporta un aumento dell'accuratezza nella stadiazione T per i tumori traversabili dal 64.5% nel primo anno di attività al 85.7% nel decimo anno di attività. Dopo aver effettuato 49 esami la accuratezza complessiva era del 68%, dopo averne effettuati 74 era del 90%. L'accuratezza nella stadiazione N non è aumentata nel corso dei 10 anni e era complessivamente del 71.3%.

È stato individuato un secondo studio [31] che confronta l'accuratezza nella stadiazione T dei tumori dell'esofago (32 pazienti) e dello stomaco (33 pazienti) effettuata in condizioni cliniche di routine (analisi retrospettiva) (fase 1), rivedendo i videotapes in condizioni di cecità rispetto alle caratteristiche cliniche del paziente e al risultato di altri esami (fase 2), infine rivedendo i videotapes potendo conoscere i risultati dell'endoscopia (fase 3). Le letture in fase 2 e 3 sono state effettuate da un solo operatore, di cui non è specificata l'esperienza. I risultati delle tre letture sono stati confrontati col risultato dell'esame

istologico che è servito da reference standard. Per l'esofago l'accuratezza della lettura in condizioni cliniche di routine è stata del 81.3%, in condizioni di cecità del 50%, potendo conoscere i risultati dell'endoscopia del 62.4%. Per lo stomaco l'accuratezza in condizioni cliniche di routine è stata del 66.7%, in condizioni di cecità del 45.5%, potendo leggere i risultati dell'endoscopia del 39.4%. Come era da attendersi, l'accuratezza è migliore nelle condizioni cliniche di routine, quando l'esaminatore può conoscere tutti gli altri dati clinicamente rilevanti del paziente. Gli autori concludono che è necessario perciò distinguere tra accuratezza "scientifica", quella valutata nelle sperimentazioni più rigorose in cui l'operatore è cieco rispetto a tutti i dati del paziente, dalla accuratezza "clinica", che è quella che ci si deve attendere nelle condizioni cliniche di routine: Se la prima è più internamente valida dal punto di vista del rigore metodologico della sperimentazione, la seconda è più applicabile alle condizioni cliniche reali.

In tutti gli altri studi reperiti che si ponevano come obiettivo primario della sperimentazione altri quesiti (accuratezza EUS-FNA, accuratezza EUS dopo chemio-radioterapia, etc.) la riproducibilità dei risultati dell'esame non è mai riportata; uno studio riferisce che l'esaminatore aveva effettuato più di 500 esami in precedenza [18]. Un altro studio [13] riferisce che gli operatori avevano una esperienza di 5-20 anni. Non è possibile pertanto trarre conclusioni relativamente alla possibilità di quantificare la esperienza necessaria prima di poter raggiungere, da parte dell'operatore, una accuratezza elevata nella interpretazione delle immagini.

CONCLUSIONI

Esofago e stomaco

Accuratezza di EUS nella stadiazione del tumore dell'esofago e dello stomaco (T): la EUS a scansione radiale è altamente efficace nel discriminare gli stati T1 e T2 da T3 e T4 sia nell'esofago che nello stomaco.

Accuratezza di EUS nella stadiazione dei linfonodi: l'accuratezza è meno elevata che nella stadiazione T ma è comunque buona.

Accuratezza di EUS con sonde di 8mm nella stadiazione del tumore esofageo: non si possono trarre conclusioni a causa del numero limitato di pazienti sui quali è stata effettuata la valutazione e delle debolezze metodologiche degli studi.

Accuratezza delle minisonde nella stadiazione del tumore esofageo: non si possono trarre con-

clusioni a causa del numero estremamente esiguo di pazienti valutati negli studi.

Accuratezza delle minisonde nella stadiazione del tumore dello stomaco, nel differenziare i tumori limitati alla mucosa da quelli che invadono la sottomucosa: buona (range sensibilità T1m: 76-70%, T1sm: 77-46). La sensibilità nella stadiazione N è bassa (range 33-17%).

L'accuratezza di EUS nell'evidenziare linfonodi dell'asse celiaco metastatici risulta essere abbastanza elevata: sensibilità: range 63-100%, specificità: range 81-100%, accuratezza range: 70-96%.

I dati di accuratezza di EUS-FNA nell'individuazione di linfonodi dell'asse celiaco metastatici non possono essere considerati validi a causa delle grosse debolezze metodologiche degli studi e in particolare del verification bias.

L'accuratezza di EUS nella stadiazione TNM dopo terapia neoadiuvante per la stadiazione T è bassa: range: 27-48%. Gli errori nella stadiazione sono praticamente sempre dovuti ad un over staging dovuto al fatto che con EUS non è possibile distinguere una alterazione degli strati della mucosa dovuti alla invasione del tumore e una alterazione degli strati dovuti alla presenza di infiammazione e tessuto cicatriziale. La stadiazione N ha una accuratezza migliore ma comunque insoddisfacente: range: 58-71%.

I due studi che utilizzano come misura della risposta alla terapia neoadiuvante la riduzione > del 50% dell'area del tumore nel punto di massimo spessore sul piano trasverso, evidenziano una forte correlazione con la regressione valutata istologicamente (sensibilità: 87-90%, specificità: 87-90%, accuratezza 80-83%).

Gli autori concludono pertanto che questa misura può essere più utile clinicamente della stadiazione TNM nell'evidenziare i pazienti che rispondono al trattamento medico e che possono beneficiare del trattamento chirurgico.

Confronto accuratezza EUS-TC spirale: EUS è superiore nella stadiazione T ed N e resta l'esame di scelta per una accurata stadiazione. Non si possono comunque trarre conclusioni definitive in quanto è stato reperito un solo studio con un numero esiguo di pazienti.

Stadiazione con EUS come indicatore prognostico di sopravvivenza: la stadiazione preoperatoria con EUS è un valido indicatore prognostico relativamente alla sopravvivenza dei pazienti.

Tutti gli studi evidenziano che lo stadio T, lo stadio N e la presenza di linfadenopatia dei linfonodi dell'asse celiaco sono fattori predittivi relativamente alla sopravvivenza. In tutti gli studi reperiti tranne uno la gran parte dei pazienti è N1

e T3 o T4; questo fatto fa sì che i dati relativi alla sopravvivenza mediana dei pazienti siano più attendibili per gli stadi avanzati di malattia.

Impatto terapeutico della stadiazione con EUS nel carcinoma gastrico: uno studio sembra evidenziare una elevata accuratezza nell'indicare i pazienti che rispondono ai criteri per essere sottoposti a resezione chirurgica limitata per quanto riguarda lo stadio T (tumori limitati alla mucosa e senza lesioni ulcerative intramurali). Non si possono comunque trarre conclusioni a causa del numero esiguo di studi reperiti e delle forti carenze metodologiche degli stessi.

Riproducibilità risultati, relazione fra accuratezza e abilità dell'operatore: non è possibile trarre conclusioni definitive relativamente alla riproducibilità dei risultati né alla possibilità di quantificare la esperienza necessaria prima di poter raggiungere, da parte dell'operatore, una accuratezza elevata nella interpretazione delle immagini; il numero di esami eseguiti sembra comunque migliorare l'accuratezza delle letture. La conoscenza delle condizioni cliniche del paziente e del risultato di altri esami precedentemente effettuati, migliora l'accuratezza.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Harris KM, Kelly S, Berry E. Systematic review of endoscopic ultrasound in gastroesophageal cancer. *Health Technol Assess* 1998; 2: 1-93.
2. Kelly S, Harris KM, Berry E. A systematic review of the staging performance of endoscopic ultrasound in gastro-oesophageal carcinoma. *Gut* 2001; 49: 534-539.
3. Okamura S, et al. The utility and limitations of an ultrasonic miniprobe in the staging of gastric cancer. *The Journal of medical Investigation* 1999; 46: 49-53.
4. Hunerbein M, et al. Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes. *Gastrointestinal endoscopy* 1998; 48: 371-5.
5. Menzel J, et al. Preoperative staging of esophageal carcinoma: miniprobe sonography versus conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. *Endoscopy* 1999; 31(4): 291-297.
6. Bowrey DJ, et al. Endosonographic staging of 100 consecutive patients with esophageal carcinoma: introduction of the 8 mm esophagoprobe. *Disease of Esophagus* 1999; 12: 258-263.
7. Akahoshi K, et al. Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15MHz ultrasound catheter probe. *Gastrointestinal Endoscopy*, 1998; 48: 470-476.
8. Parmar KS, et al. Clinical impact of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of celiac axis lymph nodes (M1a disease) in esophageal cancer. *Annals of Thoracic Surgery* 2002; 73: 916-921.
9. Catalano MF, et al. Evaluation of metastatic axis celiac lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS. *Gastrointestinal Endoscopy* 1999; 50: 352-356.
10. Giovannini M, et al. Distant lymph node metastasis in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound guided biopsy. *Endoscopy* 1999; 3(7): 536-540.
11. Reed CE, et al. Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67: 319-322.
12. Eloubeidi MA, et al. The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis in patients with esophageal cancer: a single centre experience. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 54: 714-719.
13. Vazquez-Sequeiros E, et al. Impact of EUS guided fine needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointestinal endoscopy* 2001; 53: 751-757.
14. Beseth B, Bedford R, Isacoff W, et al. Endoscopic ultrasound does not accurately assess pathologic stage of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. *The American Surgeon* 2000; 66: 827-831.
15. Isemberg G, Chak A, Canto M, et al. Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiation. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 48(2): 158-163.
16. Laterza E, de Manzoni G, Guglielmi A, et al. Endoscopic ultrasonography in the staging of esophageal carcinoma after preoperative radiotherapy and chemotherapy. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67: 1466-1499.
17. Willis J, Cooper G, Isenberg G, et al. Correlation of EUS measurement with pathologic response of neoadjuvant therapy response in esophageal carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2002; 55:655-661

18. Zuccaro G, Rice T, Goldblum J. Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal cancer. *American Journal of Gastroenterology* 1999; 94: 906-912.
19. Wakelin SJ, et al. A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. *European Journal of radiology* 2002; 41: 161-167.
20. Eloubeidi MA, et al. Predictors of survival for esophageal cancer; patient with and without celiac axis lymphadenopathy: impact of staging endosonography. *Annals of Thoracic Surgery* 2001; 72: 212-220.
21. Giovannini M, et al. Relation between endoscopic ultrasound evaluation and survival of patients with inoperable thoracic squamous cell carcinoma of the esophagus by combined radio and chemotherapy. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1999; 31: 593-597.
22. Pfau PR, et al. EUS predictors of long term survival in esophageal carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 2001; 53: 463-469.
23. Shinkai M, et al. Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography. *Gut* 2000; 47: 120-125.
24. Hiele M, et al. Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumours of the esophagus or esophagogastric junction. *Gastrointestinal endoscopy* 1997; 45(5).
25. Chak A, et al. Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. *Cancer* 2000; 88: 1788-1795.
26. Rice TW, Blackstone Eh, Adelstein DJ, et al. Role of clinically determined depth of tumor invasion in the treatment of esophageal carcinoma. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2003; 125(5): 1091-1102.
27. Mariette C, Balon JM, Maunory V, Tailler G, et al. Value of endoscopic ultrasonography as a predictor of long term survival in oesophageal carcinoma. *British Journal of surgery* 2003; 90: 1367-1372.
28. Akahoshi K, et al. Endoscopic ultrasonography: a promising method for assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. *Endoscopy* 1997; 26: 614-619.
29. Fujino Y, et al. Evaluation of endoscopic ultrasonography as an indicator for surgical treatment of gastric cancer. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1999; 14: 540-546.
30. Schlick T, et al. The examiner's learning effect and its influence on the quality of endoscopic ultrasonography in carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Surgical Endoscopy* 1999; 13: 894-898.
31. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, et al. You get what you expected? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002; 50: 599-603.

Autore, titolo, anno pubblicazione

Harris KM, Kelly S, Berry E. Systematic review of endoscopic ultrasound in gastroesophageal cancer. 1998 [1]

Caratteristiche pazienti/patologia

Soggetti con carcinoma a cellule squamose o adenocarcinoma dell'esofago, del cardias, dello stomaco

Obiettivi della revisione (quesiti specifici)

- accuratezza EUS nella stadiazione del CA gastroesofageo
- confronto EUS - TC
- impatto terapeutico: cambiamenti nella assistenza al paziente in conseguenza dei risultati dell'esame (terapia curativa vs palliativa, terapia medica vs chirurgica, inizio più tempestivo della terapia)
- impatto clinico: impatto della stadiazione con EUS sulla salute del paziente. Mortalità, qualità della vita
- riproducibilità inter osservatore, intraosservatore

Tipo di ecoendoscopia, reference standard, altri strumenti diagnostici di confronto

Ecoendoscopia (EUS) standard, scansione radiale

Minisonde

Ecoendoscopia + agobiopsia (FNA)

REFERENCE STANDARD: istologia, reperto chirurgico

Altri strumenti diagnostici di confronto:

TC incrementale

Numero e disegno studi inclusi

- ACCURATEZZA EUS NELLA STADIAZIONE DEL CA GASTROESOFAGEO

36 studi di cui:

27 su EUS (1 anche su FNA) di cui

10 esofago

10 stomaco

3 entrambi

4 cardias

3 su minisonde

7 su FNA (1 solo su CA gastroesofageo) disegni di studio: confronto indipendente e cieco con il gold standard

- CONFRONTO EUS - TC

8 studi: confronto EUS, TC incrementale, gold standard

disegni di studio: RCT in cui il gruppo sperimentale riceve EUS e il controllo la procedura standard; in assenza di questi studi, studi in cui due procedure diverse (EUS e TC) sono effettuate a tutti i pazienti e confrontate con il gold standard

- IMPATTO TERAPEUTICO

4 studi - disegni di studio: studi comparativi (possibilmente RCT) con adeguato follow up in cui due procedure (EUS e altra procedure) vengono confrontate e si valuta la relazione fra risultati degli esami e decisioni terapeutiche

- IMPATTO CLINICO

2 studi - disegni di studio: come per 3 ma con rilevazione di outcomes centrati sulla salute del paziente sopravvivenza, qualità della vita)

- RIPRODUCIBILITÀ INTER OSSERVATORE, INTRAOSSERVATORE

2 studi

disegni di studio: studi in cui gli stessi esami vengono letti da più operatori e dagli stessi operatori più di una volta e si valuta la concordanza inter e intra operatore nella interpretazione

Qualità metodologica

Descrizione modalità identificazione studi: adeguata: descritte banche dati, anni coperti (1981-1996), altre fonti di informazione

Completezza della ricerca. Adeguata: BD: Medline, Embase, Cochrane Library, Bath Information Data Services (BIDS), Inside Information Plus, FirstSerach. Bibliografie articoli reperiti, contatti con autori per reperire lavori non pubblicati.

Possibilità di selection bias: sì: valutati solo articoli pubblicati in inglese.

Descrizione criteri inclusione studi: adeguata: descritti patologia, tipo di EUS, reference standard e/o altro test di confronto, disegno di studio, misure di risultato

Modalità di selezione studi: non valutabile: le informazioni non sono riportate.

Valutazione qualità metodologica: adeguata: eseguita secondo criteri espliciti, riportati nell'articolo.

Tabella riassuntiva con descrizione studi primari: sì

Meta-analisi. Sì, solo per staging performance T e N

Metodi di sintesi statistica descritti: sì
Valutazione eterogeneità studi primari: Sì

Misure di risultato

accuratezza EUS nella stadiazione del CA gastroesofageo:

stadiazione TNM. SENS, SPEC, VP+, VP- nella differenziazione di T1 e T2 da T3 e T4 e di N0 da N1 e N2; costruita la curva SROC (risultati degli studi primari su di un'unica curva). SENS: misura in cui il test stadia correttamente T1 e T2

SPEC: misura in cui il test stadia correttamente T3 e T4. Espressa la performance totale del test col valore Q: punto della curva in cui SENS=SPEC (stadiazione migliore di tutti i livelli)

- confronto EUS - TC: stesse misure usate per 1 calcolate anche per TC
- impatto terapeutico: decisioni terapeutiche (chirurgia, terapia palliativa)
- impatto clinico: sopravvivenza
- riproducibilità inter osservatore, intraosservatore: valore K

Risultati

● accuratezza EUS nella stadiazione del CA gastroesofageo

EUS: quasi tutti gli studi utilizzano scansione radiale; Ø 13 mm

T esofago: Q: 0.89 (CI95% 0.88-0.92) - T stomaco: Q:0.93 (CI95% 0.91-0.95) - N esofago: 0.82 - N stomaco: 0.76 -

M: impossibile trarre conclusioni perché vi sono troppi pochi studi - La presenza di stenosi non superabili riduce leggermente la accuratezza di EUS - Cardias: impossibile trarre conclusioni perché troppo pochi studi

Minisonde: 3 studi :accuratezza: 77.3, 92.0, 93.3.

FNA: poche informazioni; non si possono trarre conclusioni

- confronto EUS - TC: EUS vs CT incrementale: EUS sembra essere superiore a CT ma non si possono trarre conclusioni definitive
- impatto terapeutico: 3 studi positivi: EUS cambia le decisioni terapeutiche; tutti gli studi hanno debolezze metodologiche
- impatto clinico dati solo su sottogruppi di pazienti, non si possono trarre conclusioni
- riproducibilità inter osservatore, intraosservatore: 1° studio: esaminatori esperti (+ 50esami) vs inesperti (< 50 esami):

T interosservatore: K esperti: 0.66 - K inesperti:-0.01

T Intraosservatore: K esperti:0.69 - K inesperti:0.29

N interosservatore: K esperti:0.66 - K inesperti:0.52

N intraosservatore: K esperti:0.56 - K inesperti:0.49

2° studio esaminatori esperti (> 200 esami) - T interosservatore K: 0.48 - N intraaddominali: K0.73 - N subaortici:K:0.22 - N paratracheali:K:0.31 - N paraazygos:K:0.49 - N paraesofagei:K:0.55

Conclusioni dell'autore e note del revisore

CONCLUSIONI DELL'AUTORE.

- EUS a scansione radiale è altamente efficace nel discriminare gli stati T1 e T2 da T3 e T4 sia nell'esofago che nello stomaco.

La stadiazione T nel cardias è meno buona ma non si possono trarre conclusioni definitive.

Le stenosi non traversabili riducono la accuratezza di EUS ma non vi sono evidenze se questa riduzione giustifica il rischio di una dilatazione.

Le minisonde sembrano avere una elevata accuratezza nel differenziare le lesioni mucose da quelle sottomucose, ma vi sono pochi studi per trarre conclusioni definitive.

La efficacia di EUS nel discriminare N0 da N1 e N2 è meno buona.

Non si possono trarre conclusioni sulla stadiazione M.

Non si possono trarre conclusioni sulla FNA.

- Individuati solo 8 studi che confrontano EUS con CT incrementale: EUS risulta superiore a CT ma la metodica di utilizzo di TC non è ben descritta ed è probabile che sia stata utilizzata da operatori molto esperti nell'utilizzo di EUS e fiduciosi in questa metodica e non altrettanto con TC. Pertanto non si possono trarre conclusioni definitive

- 4. gli studi sono molto pochi e di bassa qualità; non si possono trarre conclusioni anche se l'impressione è che EUS può avere un effetto importante sulle decisioni terapeutiche soprattutto per quanto riguarda il ricorso o meno alla chirurgia.

NOTE DEL REVISORE

SR di elevata qualità: ricerca bibliografica veramente ampia; descritta la metodologia di lavoro in modo estremamente dettagliato, chiaro e riproducibile. Pregevole la suddivisione di tutta la revisione in quesiti specifici con la descrizione, per ciascuno di essi, della ricerca bibliografica, della valutazione di qualità dei disegni di studio, delle misure di risultato.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Preoperative staging of esophageal carcinoma: miniprobe sonography vs conventional endoscopic ultrasound in a prospective histopathologically verified study. Menzel J. 1999 [5]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza minisonde (MPS) e EUS con sonda di 8mm nella stadiazione di carcinoma esofageo

Caratteristiche pazienti/patologia

53 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente, senza metastasi a distanza sulla base delle TC, che non hanno ricevuto chemio o radio terapia.

Tutti effettuano esame con MPS. 30 fanno anche EUS convenzionale; 20 con stenosi fanno EUS con sonda di 8mm di diametro senza fibre ottiche. Tutti sottoposti a intervento chirurgico

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS convenzionale: EUS radiale (GF-UM3) a 7.5 MHz

EUS 8mm: MH-908 Olympus a 7.5 MHz

Minisonde: sonda con scanner radiale a 360° (SSD-550-ALOKA) 15 MHz

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per tutti i pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS, EUS 8mm e minisonde

Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza EUS e EUS 8mm e minisonde nella stadiazione TNM del tumore esofageo.

RisultatiEUS 8mm

Sensibilità:

T1 : 0%

T2 : 0%

T3 : 76.9%

T4 : 100%

Accuratezza complessiva: 70%

N: accuratezza: 55%

MINISONDE

Sensibilità

T1 : 43%

T2 : 88%

T3 : 96%

T4 : 100%

Accuratezza complessiva: 87%

N: accuratezza: 66%

Conclusioni e note

Tutti i pazienti hanno potuto essere sottoposti a esame con minisonde senza necessitare di dilatazione della stenosi.

L'accuratezza della stadiazione T con minisonde è elevata anche per la stadiazione di T3 e T4. E' da rilevare comunque che i pazienti con T4 erano solo 6

L'accuratezza per la stadiazione N è inferiore dovuta alla scarsa penetrazione.

Le minisonde mostrano di avere una accuratezza superiore a EUS con sonde di 8mm.

I risultati non sono confrontabili in quanto i pazienti che hanno usato EUS 8mm avevano tumori in stadio più avanzato di quelli che hanno usato le minisonde.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Transendoscopic ultrasound of esophageal and gastric cancer using miniaturized ultrasound catheter probes.
Hunerbein M, 1998 [4]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza minisonde (MPS) nella stadiazione di carcinoma esofageo e gastrico

Caratteristiche pazienti/patologia

10 pazienti con carcinoma esofageo e 22 con carcinoma gastrico. Tutti effettuano esame con MPS Tutti sottoposti a intervento chirurgico

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Minisonde: Bruel e Kjaer; sonda con scanner radiale a 360° 12.5 MHz
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per tutti i pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con minisonde
Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO per istologia
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità
Accuratezza minisonde nella stadiazione TNM del tumore esofageo e gastrico.

Risultati

<u>Esofago</u>	<u>Stomaco</u>
Sensibilità	Sensibilità
T1 : 100%	T1 : 71%
T3 : 100%	T2 : 100%
T4: 0%	T3 : 100%
Accuratezza complessiva : 90%	T4 : 0%
Stadiazione N:	Accuratezza complessiva: 82%
Sensibilità: 75%	Stadiazione N:
Specificità: 80%	Sensibilità: 73%
Accuratezza: 78%	Specificità: 89%
	Accuratezza: 80%

Conclusioni e note

Tutti i pazienti hanno potuto essere sottoposti a esame con minisonde senza necessitare di dilatazione della stenosi.

L'accuratezza della stadiazione T con minisonde è elevata ed è simile ai valori riscontrati con EUS convenzionale. Gli autori ribadiscono però che la capacità di penetrazione non è elevata (<2cm) e quindi le minisonde non sono adatte per studiare tumori voluminosi e in stadio avanzato. Infatti i pazienti con T4 sono stati tutti sottostadiati. Inoltre i pazienti con T4 erano solo 3. Gli autori concludono che le minisonde sono più appropriate per studiare tumori in stadio iniziale. Anche il vantaggio di oltrepassare le stenosi con facilità è ridotto dal fatto che i tumori stenosanti sono anche quelli in stadio più avanzato, che quindi non vengono studiati correttamente. In ogni caso la sensibilità per lo stadio 3 risulta del 100% . Pochi pazienti.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

The utility and limitations of an ultrasonic miniprobe in the staging of gastric cancer. Okamura S. 1999 [3]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza minisonde (MPS) nella stadiazione di carcinoma gastrico; valutare utilità e limitazioni dell'uso delle minisonde

Caratteristiche pazienti/patologia

46 pazienti con carcinoma gastrico diagnosticato istologicamente. Tutti effettuano esame con MPS.
25 sottoposti a gastrectomia, 21 a resezione endoscopica della mucosa: confronto con risultati istologici in tutti i pazienti
Tipo di ecoendoscopia e reference standard
Minisonde: UM-3R Olympus 20 MHz
REFERENCE STANDARD: esame istologico per tutti i pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con minisonde
T1m: tumore limitato alla mucosa
T1sm: tumore infiltrante la sottomucosa
Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Non specificato se prospettico o retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: NO
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità
Accuratezza minisonde nella stadiazione TNM del tumore gastrico.

Risultati

Sensibilità
T1m: 76%
T1sm: 77%
T2mp: 50%
T2ss: 0%
Accuratezza complessiva: 72%
Stadiazione N:
Sensibilità: 33%
Accuratezza stadiazione T in funzione della dimensione del tumore:
<10mm: 80%
10-20mm: 89%
>20: 50%
accuratezza stadiazione T in funzione della sede del tumore:
antro: 87%
angolo: 53%
corpo: 73%

Conclusioni e note

L'accuratezza delle minisonde è buona per la differenziazione dei tumori limitati alla mucosa rispetto a quelli che invadono la sottomucosa; è insufficiente per la stadiazione corretta di T2 e N. La stadiazione è accurata per tumori di diametro < a 20mm, insufficiente per tumori di dimensione superiore. Le minisonde possono essere strumenti utili per studiare correttamente le piccole lesioni mucose (tumori piccoli o superficiali)
I dati relativi alla stadio T2 non possono essere considerati attendibili in quanto i pazienti con tumore in stadio T2 erano solo 3

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endosonographic staging of 100 consecutive patients with esophageal carcinoma: introduction of the 8mm esophagoprobe. Bowrey DJ, 1999 [6]

Obiettivo dello studio

Valutare la possibilità di superare le stenosi con la sonda di 8mm e
Valutare la accuratezza nella stadiazione del carcinoma esofageo;

Caratteristiche pazienti/patologia

100 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente.
Pazienti con diametro esofageo stimato > 15mm fanno EUS; quelli con diametro < 15mm fanno EUS 8mm.
30 operati, di cui 20 che hanno fatto EUS 8mm

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS normale:

Olympus UM-” = 7.5 12MHz

EUS 8mm

Olympus MH-908, 7.5MHz e capacità penetrazione 5-7cm; sonda con scanner radiale a 360°

REFERENCE STANDARD: esame istologico per 30 (20 stadiati con EUS 8mm) pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS 8mm

Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Non specificato se prospettico o retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: SI

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO

Misure di risultato

Accuratezza EUS 8mm nella stadiazione TNM del tumore esofageo.

N. di soggetti i cui è stata superata la stenosi senza eventi avversi

Risultati

70 stadiati con EUS 8mm.

Superata la stenosi e effettuata stadiazione in tutti i pazienti

Accuratezza:

T : 90%

N: 75%

Conclusioni e note

Gli autori concludono che EUS 8mm è uno strumento sicuro per superare la stenosi in quanto è meno necessario ricorrere alla dilatazione e, quando è necessario, si tratta di piccole dilatazioni, quindi meno pericolose.

I dati relativi all'accuratezza non possono essere considerati validi in quanto basati solo sul sottogruppo di pazienti operati senza necessitare prima di chemioradioterapia (verification bias). Si trattava perciò del sottogruppo con stadio inferiore; inoltre sono riportati solo i dati complessivi di accuratezza e non è riferito quale era la stadiazione istologica dei pazienti inclusi. Dal momento che la EUS 8mm ha una capacità di penetrazione scarsa, ci si può attendere di ottenere risultati migliori per stadi iniziali (quali quelli dei pazienti dello studio).

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Pretreatment staging of endoscopically early gastric cancer with a 15MHz ultrasound catheter probe.
Akahoshi K et al 1998 [7]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza minisonde (MPS) nella stadiazione di carcinoma gastrico in stadio precoce; valutare utilità e limitazioni dell'uso delle minisonde

Caratteristiche pazienti/patologia

78 pazienti con carcinoma gastrico diagnosticato istologicamente.
Tutti effettuano esame con MPS . 46 sottoposti a gastrectomia, 32 a resezione endoscopica della mucosa: confronto con risultati istologici in tutti i pazienti

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Minisonde: SP-501 Fujinon 15 MHz
Diametro 2.6mm; penetrazione: 2cm
REFERENCE STANDARD: esame istologico per tutti i pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Classificazione della Japanese Research Society for Gastric Cancer
Profondità di invasione del tumore:

- mucosa (m)
- sottomucosa (sm)
- muscolare propria o sottosierosa (mp,ss)
- sierosa (s)

Qualità metodologica

Non specificato se prospettico o retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità
Accuratezza minisonde nella stadiazione del tumore gastrico.

Risultati

Sensibilità
m: 70% (57 pazienti)
sm: 46% (13 pazienti)
mp,ss: 71% (7 pazienti)
s: 100% (1 paziente)
Accuratezza complessiva: 67%
Stadio N
Sensibilità: 17% (6 pazienti)
Specificità: 90% (40 pazienti)
Accuratezza nel determinare la profondità dell'invasione in funzione del tipo endoscopico di tumore:
Elevato: 91% (20/22 pazienti)
Depresso: 56% (31/55 pazienti)
Accuratezza nel determinare la profondità dell'invasione in funzione del tipo istologico:
adenocarcinoma differenziato: 86% (48/56 pazienti)
adenocarcinoma indifferenziato: 18% (4/22 pazienti)

Conclusioni e note

Le minisonde sono strumenti validi per valutare la profondità dell'invasione per gli adenocarcinomi differenziati e per i tumori depressi. Non forniscono una stadiazione valida per le metastasi linfonodali

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Impact of EUS-guided fine needle aspiration on lymphnode staging in patients with esophageal carcinoma. Vazquez-Sequeiros E, 2001 [13].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS e EUS-FNA nella stadiazione di linfonodi non peritumorali (regionali e asse celiaco) in pazienti con carcinoma dell'esofago diagnosticato.

Caratteristiche pazienti/patologia

64 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente, senza metastasi a distanza sulla base delle TC, che non hanno ricevuto chemio o radioterapia.

Tutti effettuano EUS. 31 fanno anche EUS-FNA di linfonodi >5mm.

37(33 dal gruppo EUS e 4 del gruppo EUS-FNA) fanno intervento chirurgico.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS da sola:

EUS radiale (GF-UM20 o GF-UM30) a 7.5 e 12MHz

EUS-FNA:

EUS lineare (Olympus GF-UC30P o GF-UC30PX)

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 37 pazienti; citologia del materiale aspirato con FNA per 27 pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione N con EUS

Stadiazione N con citologia di FNA

Stadiazione TNM con esame istologico

Criteri di malignità linfonodi a EUS: almeno 3 dei seguenti: spessore > 5m, struttura ipoecoica, bordi lisci, forma rotonda.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NO per EUS da sola; SI per EUS-FNA

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: SI: 5-20 anni di esperienza

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza EUS e EUS FNA nell'individuare metastasi nei linfonodi regionali e asse celiaco.

Risultati

EUS:

Sensibilità: 63%

Specificità: 81%

Accuratezza: 70%

VP+: 87%

VP-: 53%

I dati su accuratezza di EUS-FNA non sono riportati in modo chiaro. I dati della tabella non coincidono con quelli del testo. Inoltre non si possono ritenere validi in quanto la citologia è usata come reference standard.

Conclusioni e note

I risultati di accuratezza di EUS sono attendibili per i 33 pazienti sottoposti a EUS da sola e intervento chirurgico; non lo sono viceversa i dati di accuratezza di EUS-FNA in quanto questi soggetti non vengono sottoposti a intervento chirurgico e la citologia sul materiale prelevato da FNA serve da reference standard. Ma tutti i pazienti sottoposti a FNA avevano linfonodi con sospetto di malignità a EUS Potrebbero esserci numerosi falsi negativi e di conseguenza il rischio di verification bias.

Gli Autori confrontano la accuratezza di EUS da sola vs EUS-FNA in modo non valido in quanto i pazienti non sono gli stessi. Gli autori stessi evidenziano le debolezze metodologiche dello studio.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

The utility of EUS and EUS-guided fine needle aspiration in detecting celiac lymph node metastasis on patients with esophageal cancer: a single centre experience. Eloubeidi MA. 2001 [12]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS e EUS-FNA nella stadiazione di linfonodi asse celiaco in pazienti con carcinoma dell'esofago diagnosticato.

L'ipotesi dello studio è che il solo fatto che un linfonodo dell'asse celiaco sia visibile, a prescindere dalle sue caratteristiche sia suggestivo di malignità.

Caratteristiche pazienti/patologia

102 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente. Tutti effettuano EUS. 51 effettuano EUS-FNA di linfonodi visibili con EUS. 51 sottoposti a intervento chirurgico, di cui 9 hanno fatto anche EUS-FNA

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS da sola:

EUS radiale (GF-UM20 o GF-UM130) a 7.5 e 12MHz

EUS-FNA: EUS lineare (Olympus GF-32-UA, UCT-30) o EUS radiale GF-UM30P

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 51 pazienti negativi a EUS; citologia del materiale aspirato con FNA per 51 pazienti positivi a EUS

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione N con EUS

Stadiazione N con citologia di FNA

Stadiazione TNM con esame istologico

Criteri di malignità principale linfonodi a EUS:

visibilità del linfonodo:

altri criteri:

spessore > 1cm

struttura ipoecoica

bordi lisci

forma rotonda

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO per EUS sola;

NON SPECIFICATO per EUS-FNA; SI per patologo

Verification bias: NO per EUS da sola; SI per EUS-FNA

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza EUS e EUS FNA nell'individuare metastasi nei linfonodi regionali e asse celiaco

Risultati

EUS vs istologia o citologia (n.102):

Sensibilità: 77%

Specificità: 85%

Accuratezza: 81%

VP+: 89%

VP-: 71%

I dati su accuratezza di EUS-FNA non sono non si possono ritenere validi in quanto la citologia è usata come reference standard.

Conclusioni e note

I risultati di accuratezza di EUS sono attendibili per i 51 pazienti sottoposti a EUS da sola e intervento chirurgico; non lo sono viceversa i dati di accuratezza di EUS-FNA in quanto questi soggetti non vengono sottoposti a intervento chirurgico e la citologia sul materiale prelevato da FNA serve da reference standard. Ma tutti i pazienti sottoposti a FNA avevano linfonodi con sospetto di malignità a EUS Potrebbero esserci numerosi falsi negativi e di conseguenza il rischio di verification bias. Gli autori stessi evidenziano questa debolezza metodologiche. Concludono che EUS è un ottimo strumento per individuare linfonodi dell'asse celiaco positivi, anche se vi è fino al 30% di falsi negativi

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. Reed CE, 1999 [11]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS e EUS-FNA nella stadiazione di linfonodi asse celiaco in pazienti con carcinoma dell'esofago diagnosticato

Caratteristiche pazienti/patologia

57 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente, senza metastasi a distanza sulla base delle TC, che non hanno ricevuto chemio o radio terapia.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS da sola:

EUS radiale (GIF-UM20) a 7.5 e 12MHz

EUS-FNA:

EUS lineare (Olympus GF-UM30P o FG-32UA)

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o citologia del materiale aspirato con FNA. Non specificato quanti sottoposti a chirurgia e quanti a FNA

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione N con EUS

Stadiazione N con citologia di FNA

Stadiazione TNM con esame istologico

Criteri di malignità linfonodi a EUS:

spessore > 5m

struttura ipoecoica

bordi lisci

forma rotonda

Qualità metodologica

Studio retrospettivo.

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NON CHIARO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

EUS nell'individuare metastasi nei linfonodi regionali e asse celiaco

Risultati

EUS:

Sensibilità: 72%

Specificità: 97%

VP+: 95%

VP-: 82%

Conclusioni e note

Mancano i dati relativi ai negativi all'esame istologico/citologico. Inoltre non descritto quanti pazienti sono sottoposti a esame citologico tramite FNA e quanti a intervento chirurgico e verifica istologica. Gli autori concludono che EUS-FNA è uno strumento utile nella individuazione e conferma della presenza di metastasi nei linfonodi dell'asse celiaco sebbene lo studio non sia disegnato per valutare l'accuratezza di FNA ma solo di EUS. Infatti la FNA più citologia viene usato come reference standard

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Distant lymph node metastases in esophageal cancer: impact of endoscopic ultrasound guided biopsy. Giovannini M [10]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione di linfonodi non peritumorali (regionali e asse celiaco) in pazienti con carcinoma dell'esofago diagnosticato e impatto di EUS FNA sulle decisioni terapeutiche.

Caratteristiche pazienti/patologia

40 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente, senza metastasi a distanza sulla base delle TC, che non hanno ricevuto chemio o radioterapia.

Tutti effettuano EUS-FNA. 16 soggetti sottoposti a intervento chirurgico

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS: FG32UA-FG 36-X Pentax

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 16 pazienti ;citologia del materiale aspirato con FNA per 40 pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione M con EUS

Stadiazione M con citologia di FNA

Stadiazione M con esame istologico

Criteri di malignità linfonodi a EUS:

almeno 3 dei seguenti:

spessore >1cm

struttura ipoecoica

bordi lisci

forma rotonda.

Per linfonodi asse celiaco, mediastinici e cervicali FNA fatta anche se i linfonodi non rispondevano ai citati criteri.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NO per EUS

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza EUS nell'individuare metastasi nei linfonodi regionali e asse celiaco

Modificazione stadiazione tumore indotta da EUS

Modificazione decisioni terapeutiche

Risultati

EUS:

Sensibilità: 97%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 89%

modificazione della stadiazione: 77,5%

modificazione decisioni terapeutiche: 60%

Conclusioni e note

Non sono riportati i dati con cui calcolare sensibilità, specificità, etc (n. di VP, VN, FP, FN).

FNA usato come reference standard in 24 pazienti. 16 giudicati operabili in base ai risultati di FNA, di cui 8 negativi a FNA, degli altri non è esplicitato il criterio. I risultati relativi alla modifica della stadiazione e della condotta terapeutica non sono spiegati e di conseguenza non si comprendono. Complessivamente i risultati di questo studio non danno un contributo rilevante in quanto le modalità con cui lo studio è stato condotto non sono descritte adeguatamente.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Evaluation of metastatic celiac axis lymph nodes in patients with esophageal carcinoma: accuracy of EUS. Catalano MF. 1999 [9].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione di linfonodi non peritumorali asse celiaco in pazienti con carcinoma dell'esofago diagnosticato

Caratteristiche pazienti/patologia

149 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente, senza metastasi a distanza sulla base delle TC, che non hanno ricevuto chemio o radioterapia.

145 soggetti sottoposti a intervento chirurgico, 4 a EUS-FNA

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS : radiale (EU-M20 a 7.5 e 12 MHz o lineare FG32UA-FG 36-X Pentax

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 145 pazienti ; citologia del materiale aspirato con FNA per 4 pazienti

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione M con EUS

Stadiazione M con esame istologico

Criteri di malignità: almeno uno dei seguenti:

spessore > 1cm

struttura ipoecoica

bordi lisci

forma rotonda.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: NO

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza EUS nell'individuare metastasi nei linfonodi asse celiaco

Risultati

EUS:

Sensibilità : 83%

Specificità : 98%

VP+: 91%

VP-: 97%

Accuratezza: 96%

Conclusioni e note

L'accuratezza di EUS è confrontata con il gold standard chirurgico e, solo per 4 pazienti, con FNA, usata solo come reference standard . Non è specificato se la lettura degli esami è avvenuta in modo cieco ma è probabile di sì per il disegno prospettico dello studio per quanto riguarda EUS. EUS dimostra di avere una elevata accuratezza nell'evidenziare linfonodi metastatici nell'asse celiaco. Il criterio di malignità da solo più sensibile è la struttura ipoecoica, in quanto presente in tutti i linfonodi veri positivi.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Clinical impact of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of celiac axis lymph nodes (M1a disease) in esophageal cancer. Parmar KS 2002 [8]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS e EUS FNA nella stadiazione di linfonodi asse celiaco in pazienti con carcinoma dell'esofago diagnosticato e determinare l'impatto di EUS FNA rispetto a EUS e CT nelle decisioni terapeutiche

Caratteristiche pazienti/patologia

40 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente sottoposti a TC e EUS. Sottoposti a FNA i pazienti con linfonodi positivi a EUS la cui conferma con FNA avrebbe cambiato la stadiazione (20 pazienti)

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS : radiale (GF UM30a 7.5 e 12 MHz o lineare FG36UX Pentax)
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica per i 2 pazienti negativi a FNA ; citologia del materiale aspirato con FNA per 20 pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione M con EUS, EUS FNA
Stadiazione M con esame istologico
Criteri di malignità: almeno uno dei seguenti:
spessore >1cm
struttura ipoecoica
bordi lisici
forma rotonda.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NO
Verification bias: SI
Caratteristiche pazienti descritte: NO
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità
Accuratezza EUS e EUS FNA nell'individuare metastasi nei linfonodi asse celiaco

Risultati

EUS:
Sensibilità: 100%
Specificità: 50%
Accuratezza: 90%
EUS-FNA:
100% per tutti e 3 i parametri

Conclusioni e note

I risultati non sono attendibili in quanto sottoposti a FNA solo i pazienti supposti positivi a EUS (20). Dei negativi non danno ulteriori informazioni. L'accuratezza di FNA viene valutata usando come reference standard la citologia stessa. Inoltre riportano una sensibilità di EUS del 100% mentre dicono in un'altra parte del testo che il 90% dei positivi a EUS avevano la citologia positiva.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Correlation of EUS measurement with pathologic assessment of neoadjuvant therapy response in esophageal carcinoma Willis J et al. USA, 2002 [17]

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nell'evidenziare la regressione del tumore dopo chemio-radioterapia

Caratteristiche pazienti/patologia

41 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato trattati con cisplatino/carboplatinum, 5-fluorouracile e radioterapia, valutati con EUS prima e dopo la terapia e sottoposti poi a resezione chirurgica.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS radiale (GF-UM20 o GF-UM130)

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico

Criteri di classificazione e stadiazione

Misura di regressione con EUS: area del tumore nel punto di massimo spessore sul piano trasverso (MAX); riduzione di MAX $\geq 50\%$ = risposta positiva a chemio-radioterapia.

Esame istologico:

stadiazione TNM;

grado regressione tumore (TRG): crescita del tumore residuo nell'area adiacente di fibrosi:

TRG=1: nessun tumore residuo

TRG=2 rare cellule tumorale sparse nel tessuto fibroso

TRG=3 cellule tumorali in maggior numero ma il tessuto fibroso è ancora predominante

TRG=4 tumore residuo supera il tessuto fibroso

TRG=5 assenza di modificazioni regressive

Qualità metodologica

STUDIO PROSPETTICO

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

EUS responders: (EUS +):pazienti con riduzione MAX $\geq 50\%$

EUS non responders: (EUS -) pazienti con riduzione MAX $< 50\%$

Regressione istologica: TRG 1 o 2 (IST +)

Regressione istologica indeterminabile: TRG 3 (IST -)

Non regressione istologica: TRG 4 o 5 (IST -)

T0 o T1 dopo terapia: stadio precoce

T2 o T3 dopo terapia: stadio avanzato.

Risultati

Sensibilità: % pazienti con EUS + di quelli con IST + : 87%

Specificità: % pazienti con EUS - di quelli con IST - : 72%

VP+: % pazienti con IST + di quelli con EUS +: 80%

VP -: % pazienti con IST- di quelli con EUS - 81%

Accuratezza: 80%

Conclusioni e note

La misura della riduzione della massima area traversa con EUS è fortemente correlata alla regressione del tumore valutata con l'esame istologico. EUS può aiutare a identificare i pazienti che rispondono alla terapia medica e quindi possono essere candidati ad una chirurgia curativa.

La stadiazione TNM con EUS dopo terapia medica è inaccurata.

Lo stadio identificato con EUS prima della terapia medica non è predittivo della risposta alla terapia

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound in restaging of esophageal carcinoma after neoadjuvant chemoradiation. Isemberg G et al. USA, 1998 [15].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione del tumore esofageo dopo terapia neoadiuvante

Caratteristiche pazienti/patologia

23 pazienti con tumore esofageo o della giunzione gastroesofagea diagnosticato e trattati con cisplatino/carboplatino, 5-fluorouracile e radioterapia >3000cGy.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS radiale: GF-UM20 con 7.5 MHz di frequenza

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico

Criteri di classificazione e stadiazione

Misura di regressione con EUS: area del tumore nel punto di massimo spessore sul piano trasverso (MAX); riduzione di MAX \geq 50%= risposta positiva a chemio-radioterapia.

Stadiazione TNM con EUS

Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS NON SPECIFICATO per istologia

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: in parte

Misure di risultato

EUS responders: (EUS +) pazienti con riduzione MAX \geq 50%

EUS non responders: (EUS -) pazienti con riduzione MAX < 50%

Accuratezza EUS dopo terapia neoadiuvante nella stadiazione TNM.

Correlazione fra EUS responders e stadio T 0,1,2 all'esame istologico

Correlazione fra EUS non responders e stadio T3,4 all'esame istologico

Risultati

Accuratezza EUS nella stadiazione TNM: 43%

Corrispondenza MAX \geq 50% - T 0,1,2 istologico: P: 0.004

Corrispondenza MAX < 50% e T3,4 istologico: P: 0.001

Conclusioni e note

La stadiazione TNM dopo terapia neoadiuvante non è accurata, a causa della infiammazione e della fibrosi indotta dalla terapia che ispessisce la parete e riduce la visibilità dei 5 strati. Questo tende a sovrastimare T. Viceversa la misurazione della riduzione della MAX $< 0 \geq 50\%$ ha una corrispondenza elevata con la stadiazione TNM istologica. La riduzione della MAX può essere una misura utile per valutare la risposta alla terapia neoadiuvante e può identificare il sottogruppo di pazienti che possono beneficiare della chirurgia.

Il Campione è poco numeroso

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasonography in the staging of esophageal carcinoma after preoperative radiotherapy and chemotherapy, Laterza E et al. 1998 [16].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione del tumore esofageo dopo chemioterapia e radioterapia.

Caratteristiche pazienti/patologia

87 pazienti con carcinoma a cellule squamose dell' esofago toracico trattati con due cicli di cisplatino/carboplatino, 5-fluorouracile e radioterapia >30Gy. EUS effettuata prima della terapia adiuvante in 62 pazienti (negli altri stenosi non traversabile) e dopo 2 settimane dal termine in 73 pazienti (negli altri stenosi non traversabile). Intervento chirurgico effettuato dopo circa 25 gg dal termine della terapia.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS Mchida-Toshiba lineare a 7.5 MHz di frequenza
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS
Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS ,NON SPECIFICATO per istologia
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: NO
Descrizione modalità esecuzione esami: NO
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV:SI

Misure di risultato

Fattibilità EUS (non stenosi che impedisce il passaggio)
Sensibilità, accuratezza stadiazione T
Sensibilità, accuratezza stadiazione N

Risultati

Stadiazione T
Sensibilità:
T0: 47,1%
T1: 40%
T2: 42,9%
T3: 52,6%
T4: 53,8%
Accuratezza complessiva: 47,9%
Stadiazione N:
Sensibilità:
N0: 68,6%
N1: 73,7%
Accuratezza complessiva: 71,2%
Fattibilità prima terapia neoadiuvante: 71,2%
Fattibilità dopo terapia neoadiuvante. 83,9%

Conclusioni e note

La stadiazione T dopo terapia neoadiuvante non è accurata, a causa della infiammazione e della fibrosi indotta dalla terapia. Questo tende a sovrastimare T. In questo studio la sovrastima di T si è verificata nel 30.1% dei pazienti. Viceversa la stadiazione N ha una accuratezza sovrapponibile a quella riscontrata in pazienti non sottoposti a terapia neoadiuvante. I risultati dell'esame non possono essere utilizzati per prendere decisioni sul successivo iter terapeutico e in particolare la incapacità di EUS di evidenziare una completa regressione del tumore non permette di escludere una toracotomia esplorativa.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound cannot determine suitability for esophagectomy after aggressive chemoradiotherapy for esophageal cancer. Zuccaro G et al. 1999 [18].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione del tumore esofageo dopo chemioterapia e radioterapia.

Caratteristiche pazienti/patologia

59 pazienti con carcinoma a cellule squamose o adenocarcinoma dell' esofago o della giunzione gastroesofagea in stadio avanzato (T3 o T4 o N1) senza metastasi a distanza trattati con due cicli di cisplatino/carboplatino, 5-fluorouracile e radioterapia dose totale 4500cGy. EUS effettuata prima della terapia adiuvante e dopo 4 settimane. Intervento chirurgico effettuato dopo circa 2 settimane.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS Olympus EUM-2 o EUM-20 a 7.5 e 12 MHz di frequenza
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS
Stadiazione TNM con esame istologico.

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS, NON SPECIFICATO per istologia
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: SI: + 500 esami
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità, accuratezza stadiazione T
Sensibilità, accuratezza stadiazione N

Risultati

Stadiazione T
Sensibilità:
T0: 21%
T1: 25%
T2: 30%
T3: 63,6%
T4: 53,8%
Accuratezza complessiva: 37,3%
Stadiazione N:
Sensibilità:
N0: 78,9%
N1 38,1%
Accuratezza complessiva: 68%

Conclusioni e note

La stadiazione con EUS dopo aggressiva chemio e radioterapia non è accurata. La inaccuratezza della stadiazione T è dovuta alla incapacità di distinguere il tumore residuo dalla infiammazione e dalla fibrosi. Anche la stadiazione N è inaccurata. I risultati dell'esame non possono essere utilizzati per prendere decisioni sul successivo iter terapeutico.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound does not accurately assess pathologic stage of esophageal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy. Beseth B, Bedford R et al. 2000 [14].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione del tumore esofageo dopo chemioterapia e radioterapia

Caratteristiche pazienti/patologia

26 pazienti con carcinoma dell' esofago (24 con adenocarcinoma) trattati con due - quattro cicli di cisplatino/carboplatinum, 5-fluorouracile e radioterapia 44Gy. EUS effettuata prima e dopo la terapia adiuvante. Intervento chirurgico effettuato dopo 26 (in media) giorni dal termine della terapia.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EU- M3 Olympus a 7.5 MHz di frequenza

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS

Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: NO

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità, accuratezza stadiazione T

Sensibilità, accuratezza stadiazione N

Risultati

Stadiazione T

Sensibilità:

T0: 0 %

T1: 0%

T2: 28,6%

T3: 80 %

T4: 100 %

Accuratezza complessiva: 27%

Stadiazione N:

Sensibilità:

N0: 44 %

N1: 80%

Accuratezza complessiva:58 %

Conclusioni e note

La stadiazione T dopo terapia neoadiuvante non è accurata, a causa della infiammazione e della fibrosi indotta dalla terapia. Questo tende a sovrastimare T. In questo studio la sovrastima di T si è verificata nel 69% dei pazienti. Anche la stadiazione N in questo studio è risultata inferiore rispetto a quella riscontrata in altri studi analoghi e in quella riscontrabile prima della terapia neoadiuvante.

I risultati dell'esame non possono essere utilizzati per prendere decisioni sul successivo iter terapeutico, in particolare il fatto che EUS non evidenzia una risposta alla terapia neoadiuvante non dovrebbe precludere l'intervento chirurgico e un potenziale intervento curativo.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

A comparison of computerised tomography, laparoscopic ultrasound and endoscopic ultrasound in the preoperative staging of oesophago-gastric carcinoma. Wakelin SJ et al. 2002 [19]

Obiettivo dello studio

Valutare e confrontare accuratezza EUS, TC spirale nella stadiazione dei tumori gastroesofagei: esofago, giunzione gastroesofagea e stomaco: non specificato quanti per ciascun tipo.

Caratteristiche pazienti/patologia

29 pazienti con carcinoma esofageo diagnosticato istologicamente, senza metastasi a distanza sulla base della TC. Tutti effettuano TC, EUS

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS : EUM20, Olympus 7.5 e 12.5 MHz
 TC: General Electric Hi-Speed, Elscint twin 2 o Siemens Somaton Plus scanner
 REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS e TC
 Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio retrospettivo
 Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI
 Verification bias: SI
 Caratteristiche pazienti descritte: SI
 Descrizione modalità esecuzione esami: SI
 Descrizione setting: SI
 Valutazione riproducibilità: NO
 Definizione soglia test: SI
 Descrizione expertise operatore: NO
 Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Accuratezza EUS e TC nella stadiazione TNM del tumore esofageo, gastroesogageo e gastrico.

Risultati

TC

T1, T2 :

Accuratezza: 38% (5/13 pazienti)
 Sovrastadiati: 54% (7/13 pazienti)
 Non visualizzato: 8% (1/13 pazienti)

T3, T4

Accuratezza: 94% (15/16 pazienti)
 Sottostadiati o Non visualizzato: 6% (1/16 pazienti)

Stadio N

Accuratezza: 59% (17/29 pazienti)
 Sensibilità: 68%
 Specificità: 40%

Stadio M

Accuratezza 72% (23/29 pazienti)
 Sensibilità: 45%
 Specificità: 90%

EUS

T1, T2 :

Accuratezza: 62% (8/13 pazienti)
 Sovrastadiati: 38% (5/13 pazienti)

T3, T4

Accuratezza: 88% (14/16 pazienti)
 Sottostadiati: 12% (2/16 pazienti)
 Accuratezza: 59% (17/29 pazienti)

Stadio N

Accuratezza: 72% (21/29 pazienti)
 Sensibilità: 79%
 Specificità: 60%

Conclusioni e note

Il campione di pazienti è poco numeroso. Gli autori concludono che la TC spirale è superiore alla TC convenzionale anche se solo per gli stadi più avanzati. EUS rimane l'esame più valido per la stadiazione T. La accuratezza nella stadiazione N non è elevata con nessuna delle due metodiche.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Relation between endoscopic ultrasound findings and outcome of patients with tumours of the esophagus or esophagogastric junction. Hiele M et al. 1997 [24].

Obiettivo dello studio

Valutare quanto la stadiazione con EUS predice la sopravvivenza in pazienti con tumore esofageo o gastroesofageo. Valutare quanto la stadiazione con EUS predice la possibilità di completa eradicazione chirurgica del tumore.

Caratteristiche pazienti/patologia

86 pazienti con diagnosi di tumore esofageo o esofagogastrico, che hanno ricevuto EUS preoperatoria, operati e non operati.

Tumore nel terzo prossimale: 11, terzo medio:20, terzo distale:32, giunzione esofagogastrica: 23

CA a cell squamose: 41; adenocarcinoma: 45. Pazienti non operati: 8. Resezione tumore: 73; di cui curativa: 43, palliativa: 30; bypass: 5.

Nessuno trattato con chemioradioterapia prima dell'intervento.

Tipo di ecoendoscopia

EUS radiale: GF-EU-M2 con 7.5 MHz di frequenza

Esame EUS completo in 59 (69%) dei pazienti. Nei rimanenti vi era stenosi non oltrepassabile: in questi ultimi se non erano visibili linfonodi oltre la stenosi, i linfonodi venivano classificati incerti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Criteri endosonografici di malignità per linfonodi: dimensioni > 1 cm; struttura ipoecoica, bordi netti, forma rotonda. Sulla base di questi criteri i linfonodi sono classificati come: maligni, benigni, incerti

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Dati su EUS raccolti da due ricercatori ciechi rispetto agli outcomes clinici dei pazienti. Dati di sopravvivenza raccolti da un terzo ricercatore.

Durata follow up: 12-36 mesi

Persi la follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: NO

Precisione della stima: NO

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza secondo stadio T, stadio N, presenza o assenza di linfonodi asse celiaco

Tipo di chirurgia: R0: curativa, R1 palliativa

Risultati**Sopravvivenza mediana:**

T2: 28 mesi (7 pazienti)

T3: 19 mesi (64 pazienti)

T4: 8 mesi (15 pazienti)

P: 0.05 (log-rank test)

N0: 28 mesi (11 pazienti)

N1: 9 mesi (60 pazienti)

N incerto: 24 mesi. (15 pazienti)

P: 0.02

Linfonodi asse celiaco:

negativi: 28 mesi (33 pazienti)

positivi: 3 mesi (10 pazienti)

incerta: 8 mesi. (20 pazienti)

P: 0.002

stenosi non oltrepassabile: 10 mesi

oltrepassabile: 20 mesi

P: 0.02

adenocarcinoma vs CA cell squamose: non differenze nella sopravvivenza

Tipo di chirurgia:

R0: 6/7 pazienti con T2, 34/64 con T3, 11/11 pazienti con N0, 22/53 pazienti con N1, 1/10 con asse celiaco+

Conclusioni e note

La stadiazione preoperatoria con EUS è un buon indicatore della sopravvivenza del paziente, sia per T che per N e linfonodi asse celiaco. EUS preoperatorio può predire la possibilità di resezione curativa con elevata accuratezza

Non effettuato aggiustamento per fattori prognostici, per esempio per tipo di terapia ricevuta

Nel campione non vi sono pazienti in stadio T1. I pazienti in stadio T2 sono pochi.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

EUS predictors of long term survival in esophageal carcinoma. Pfau PR et al. 2001 [22].

Obiettivo dello studio

Valutare quanto la stadiazione con EUS predice la sopravvivenza in pazienti con tumore esofageo o esofagogastrico. In particolare valutare quali caratteristiche endosonografiche predicono la sopravvivenza.

Caratteristiche pazienti/patologia

203 pazienti con diagnosi di tumore esofageo o esofagogastrico, che hanno ricevuto EUS preoperatoria,

Trattamenti:

chirurgia

chirurgia + chemioradioterapia

chemioradioterapia

terapia fotodinamica

palliativa.

Tipo di ecoendoscopia

Non descritto

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Criteri endosonografici di malignità dei linfonodi: dimensioni ? 1 cm; struttura ipoecoica, bordi netti, forma rotonda.

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: mediano: 35 mesi

Persi la follow up: 7 pazienti (3.5%)

Aggiustamento per fattori prognostici: SI: età, sesso, trattamento, stadio T, stadio N, linfonodi asse celiaco, tipo istologico

Precisione della stima: NO

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza secondo stadio T, stadio N, presenza o assenza di linfonodi asse celiaco

Risultati**Sopravvivenza mediana**

T0: >26.7 mesi (6 pazienti)

T1: >21.6mesi (24 pazienti)

T2: 19.5 mesi (47 pazienti)

T3: 15.6 mesi (93 pazienti)

T4: 6.5 mesi (28 pazienti)

P: 0.0005

N0: >25 mesi (52 pazienti)

N1: 13.5 mesi (145 pazienti)

N non valutabile: 8 mesi (6 pazienti)

P<0.0001

Linfoadenopatia di asse celiaco:

assente: 23.8 mesi (159 pazienti)

presente: 11.8 mesi (26 pazienti)

incerta: 8.8 mesi. (18 pazienti)

P:0.0049

Confronti fra stadi T in pazienti con N0 e in pazienti con N1: non differenze significative nella sopravvivenza

Analisi univariata: stadio T,N e linfoadenpatia asse celiaco sono fattori predittivi significativi di sopravvivenza.

Analisi multivariata: solo lo stadio N resta fattore predittivo significativo di sopravvivenza.

Conclusioni e note

EUS può predire la sopravvivenza dei pazienti sulla base della stadiazione iniziale TNM

La individuazione o no di linfonodi regionali metastatici (N) è fattore predittivo di sopravvivenza indipendentemente dallo stadio T e M, dal tipo di trattamento ricevuto, età, sesso e tipo istologico di tumore.

Gli autori sottolineano che dai loro dati risulta per i pazienti con N0 lo stadio T non risulta essere fattore predittivo di sopravvivenza: questo è, secondo loro, non vero e dovuto al fatto che tutti i gruppi T nello stadio N0 contenevano pochi pazienti e che ci sono state poche morti. Concludono che probabilmente vi è una relazione fra stadio T e sopravvivenza nei pazienti N0 ma il follow up non è stato sufficientemente lungo.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Relation between endoscopic ultrasound evaluation and survival of patients with inoperable thoracic squamous cell carcinoma of the oesophagus treated by combined radio and chemotherapy. Giovannini M et al. 1999 [21].

Obiettivo dello studio

Valutare la relazione fra stadiazione preoperatoria e postoperatoria con EUS e sopravvivenza in pazienti con tumore esofageo a cellule squamose inoperabile trattati con chemio-radioterapia.

Caratteristiche pazienti/patologia

89 pazienti con diagnosi di tumore esofageo, che hanno ricevuto EUS preoperatoria, trattati con 5 FU e cisplatina + radioterapia (45grays).

T1N1: 1

T2N1: 7

T3NO: 4

T3N1: 27

T4N0: 1

T4N1: 49.

Tipo di ecoendoscopia

EUS : FG-32UA Pentax

Criteri di classificazione e stadiazione

Criteri endosonografici di malignità: dimensioni ≥ 1 cm; struttura ipoecoica, bordi netti, forma rotonda

EUS post trattamento: risposta completa se si osserva restituito ad integrum della parete esofagea.

Qualità metodologica

Studio di coorte non specificato se retrospettivo o prospettico.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: 48 mesi

Persi la follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: NON SPECIFICATO

Precisione della stima: NO

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza secondo stadio T, stadio N, numero di linfonodi positivi, sede dei linfonodi positivi (asse celiaco vs mediastino), completa risposta a EUS dopo terapia.

RisultatiSopravvivenza mediana

Non differenza fra sopravvivenza mediana T2,T3 vs T4. P: 0.9 (Dati sopravvivenza per stadio: non riportati).

Numero linfonodi metastatici:

< 4: 36 mesi

>4: 9 mesi

P: 0.005

Sede linfonodi:

mediastinici: 30 mesi

asse celiaco: 9 mesi

Completa risposta a terapia secondo EUS:

SI: 49 mesi (12 pazienti di cui 9 ancora vivi due anni dopo la fine dello studio e 3 morti per altre ragioni)

NO: 10 mesi

All'analisi multivariata tutti e tre questi fattori risultano significativi e predittivi indipendenti di sopravvivenza.

Conclusioni e note

La stadiazione preoperatoria con EUS è un buon indicatore della prognosi per pazienti con stadi avanzati, soprattutto per quanto riguarda la stadiazione N. Il numero di linfonodi positivi (>4) e la sede dei linfonodi (asse celiaco) sono indicatori di prognosi peggiore.

Il dato della correlazione fra risposta completa a EUS e sopravvivenza appare in contrasto con i dati della letteratura secondo i quali EUS ha scarsa accuratezza dopo terapia medica in quanto non distingue fra tessuto cicatriziale e neoplastico, come sottolineato dagli stessi autori.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Predictors of survival for esophageal cancer patients with and without celiac axis lymphadenopathy: impact of staging endosonography. Eloubeidi MA, 2001 [20].

Obiettivo dello studio

Valutare i fattori predittivi di sopravvivenza in pazienti con CA esofageo valutati con EUS ; in particolare valutare la linfadenopatia dell'asse celiaco come fattore predittivo.

Caratteristiche pazienti/patologia

182 pazienti con diagnosi di tumore esofageo o esofagogastrico, che hanno ricevuto EUS preoperatoria. Se visualizzato linfonodo asse celiaco eseguita EUS-FNA.

Tipo di ecoendoscopia

EUS radiale: GF-UM20, GF-UM130 Olympus con 7.5 e 12 MHz di frequenza
EUS-FNA (FG-32-UA Pentax, UC-30P, UCT-30, GF-UM 30P, Olympus.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Criteri endosonografici di malignità linfonodi: dimensioni ≥ 1 cm; struttura ipoecoica, bordi netti, forma rotonda.

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: 5 anni

Persi al follow up:16 pazienti.

Aggiustamento per fattori prognostici: SI (età, sesso, razza, istologia tumore, tipo di terapia)

Precisione della stima: SI.

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza secondo stadio T, stadio N, linfadenopatia asse celiaco.

Risultati

Sopravvivenza mediana:

T1: 26.8 mesi (17 pazienti)

T2: 13.1 (CI 5.8 -30.5) (21 pazienti)

T3: 13.8 (CI 10.7 - 20.1) (102 pazienti)

T4: 6.3 (CI 5.4 - 10.7) (38 pazienti)

N0: 26.7 mesi

N1: 12.8 mesi

P: 0.02

Linfonodi asse celiaco:

negativi: 17.4mesi (CI 13.3 - 22.8) (110 pazienti)

positivi: 10.2 mesi (CI 6.8 - 12.8) (72 pazienti)

P: 0.007

Analisi univariata: prognosi peggiore pazienti con stadio T avanzato , N1 e linfadenopatia asse celiaco.

Analisi multivariata e aggiustando per fattori prognostici, la presenza di linfadenopatia asse celiaco è fattore predittivo indipendente di sopravvivenza.

Conclusioni e note

La stadiazione preoperatoria con EUS è un buon indicatore della sopravvivenza del paziente, sia per T che per N e linfonodi asse celiaco.

In particolare la presenza di linfadenopatia asse celiaco è un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Evaluation of prognosis of squamous cell carcinoma of the oesophagus by endoscopic ultrasonography. Shinkai M, 2000 [23].

Obiettivo dello studio

Valutare la relazione fra stadiazione preoperatoria con EUS e sopravvivenza in pazienti con carcinoma a cellule squamose dell'esofago. In particolare valutare se l'area del tumore misurata con EUS è un fattore predittivo di sopravvivenza.

Caratteristiche pazienti/patologia

113 pazienti con diagnosi di carcinoma a cellule squamose che hanno ricevuto EUS preoperatoria; tutti operati tranne 11 che hanno ricevuto resezione endoscopica della mucosa.

Tipo di ecoendoscopia

EUS radiale: GF-UM2 7.5MHz, GF-UM20 7.5 e 12.5 MHz, GF-UM200 7.5 e 20 MHz.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Criteri endosonografici di malignità dei linfonodi: dimensioni ≥ 1 cm; struttura ipoecoica, bordi netti, forma rotonda. Misurazione dell'area massima del tumore.

Qualità metodologica

Studio di coorte non specificato se retrospettivo o prospettico.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: 30 mesi (media)

Persi al follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: NO

Precisione della stima: NO

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza in funzione di area del tumore, stadio T e N

Risultati

Sopravvivenza a 5 anni:

T1m: 20/20 (100%)

T1sm: 22/30 (73%)

T2: 8/14 (56%)

T3+T4: 16/49 (32%)

N0: 38/52 (73%)

N1: 25/61 (40,6%)

Area < 50mm: 33/33 (100%)

Area 50-100mm: 10/16 (61,4 %)

Area 100-200mm: 9/16 (56%)

Area 200-300 mm:14/32 (43%)

Area>300mm: 3/11 (28,6%)

Coefficiente di correlazione: area del tumore con EUS e volume del tumore con istologia: 0.92.

Conclusioni e note

La stadiazione preoperatoria con EUS è un buon indicatore della sopravvivenza del paziente, sia per T che per N. Anche l'area del tumore misurata con EUS è un buon indicatore prognostico di sopravvivenza.

Gli autori non effettuano aggiustamento per fattori prognostici, ma tutti i pazienti sono stati operati, tranne 11 con tumore in stadio T1m che hanno ricevuto solo resezione endoscopica della mucosa.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Role of clinically determined depth of tumour invasion in the treatment of esophageal carcinoma. Rice TW, 2003 [26].

Obiettivo dello studio

Valutare la relazione fra stadiazione preoperatoria con EUS e sopravvivenza in pazienti con carcinoma dell'esofago.

Caratteristiche pazienti/patologia

209 pazienti con diagnosi di tumore esofageo che hanno ricevuto EUS preoperatoria e sono stati successivamente operati senza ricevere chemio-radioterapia prima dell'intervento.

Pazienti in stadio:

T0: 0%

T1: 28%

T2: 8%

T3: 52%

T4: 1%

N0: 51%

N1: 49%

M0: 90%

M1: 10%

Tipo di ecoendoscopia

Non specificato

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: 43 mesi \pm 35

Persi al follow up: 2 pazienti.

Aggiustamento per fattori prognostici: SI (età, sesso, razza, istologia tumore, stadio N, tipo di terapia chirurgica, data dell'operazione)

Precisione della stima: NO.

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza.

Risultati

Lo stadio T in pazienti N0 è fattore predittivo di sopravvivenza. Inoltre lo stadio N1, l'età avanzata e la toracotomia sono fattori di rischio di mortalità.

Conclusioni e note

La stadiazione preoperatoria con EUS è un buon indicatore della sopravvivenza del paziente, sia per T che per N. Le decisioni terapeutiche andrebbero basate sullo stadio T solo per pazienti N0M0. Questi pazienti hanno buona sopravvivenza se trattati solo con esofagectomia. I pazienti con stadio T>2 o N1 o M1 hanno sopravvivenza drasticamente ridotta.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Value of endoscopic ultrasonography as a predictor of long term survival in oesophageal carcinoma. Mariette C., 2003 [27].

Obiettivo dello studio

Valutare la relazione fra stadiazione preoperatoria con EUS e sopravvivenza in pazienti con carcinoma dell'esofago.

Caratteristiche pazienti/patologia

150 pazienti con diagnosi di tumore esofageo che hanno ricevuto EUS preoperatoria e sono stati successivamente operati senza ricevere chemio-radioterapia prima dell'intervento.

Pazienti in stadio:

T0: 1,3%;

T1: 40%

T2: 11,3%

T3: 42%

T4: 4,7%

N0: 47%

N1: 53%.

Tipo di ecoendoscopia

GF-UM 130 Olympus, 7,5 e 12 MHz di frequenza.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio di coorte prospettico.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: mediana 24 mesi (range 0-25)

Persi al follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: SI

Precisione della stima: NO

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza

Risultati

Sopravvivenza mediana: 50 mesi

Sopravvissuti a 1 anno: 87%

Sopravvissuti a 3 anni: 61%

Sopravvissuti a 5 anni: 36%

Sopravvivenza mediana dopo resezione giudicata completa: 54 mesi

La sopravvivenza è significativamente dipendente dallo stadio T e dallo stadio N.

All'analisi multivariata lo stadio T è l'unico fattore predittivo significativo di sopravvivenza

Relazione fra stadio EUS e resezione completa: % pazienti con resezione completa:

T0,T1,T2,: 91%

T3: 68%

N0: 92%

N1: 76%.

Conclusioni e note

Lo stadio T, lo stadio N e la resezione chirurgica completa sono i fattori più importanti nel predire la sopravvivenza dei pazienti.

La possibilità di effettuare una resezione chirurgica completa può essere predetta dal risultato di EUS preoperatorio.

EUS andrebbe effettuato in tutti i pazienti in quanto è un metodo altamente accurato per predire la possibilità di resezione completa nei pazienti con T0-2 e di predire la sopravvivenza.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endosonographic assessment of multimodality therapy predicts survival of esophageal carcinoma patients. Chak A et al, 2000 [25].

Obiettivo dello studio

Valutare la relazione fra risposta alla terapia neoadiuvante valutata con EUS e sopravvivenza.

Caratteristiche pazienti/patologia

59 pazienti con diagnosi di tumore esofageo o gastroesofageo, che hanno ricevuto EUS preoperatoria. Trattati con 5 fluorouracile + cisplatina e radioterapia 3000cGY. Operati 2-4 settimane dopo l'ultima dose di radioterapia.

Tipo di ecoendoscopia

EUS radiale: Olympus UM-20 e UM-30 7.5MHz.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Misura di regressione con EUS: area del tumore nel punto di massimo spessore sul piano trasverso (MAX); riduzione di MAX \geq 50% = risposta positiva a chemio-radioterapia.

Qualità metodologica

Studio di coorte prospettico.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti: descritto

Valutazione outcome in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: 19 mesi (mediana)

Persi al follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: SI

Precisione della stima: NO

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

EUS responders: (EUS +) pazienti con riduzione MAX \geq 50%

EUS non responders: (EUS -) pazienti con riduzione MAX $<$ 50%

Sopravvivenza in funzione di risposta alla terapia valutata con EUS.

Risultati**Sopravvivenza mediana:**

tutti i pazienti:

EUS+: 17.6 mesi

EUS-: 14.5 mesi

P<0.005

Pazienti operati (50):

EUS+: 19.7 mesi

EUS-: 14.6 mesi

P<0.005

Pazienti con adenocarcinoma (36)

EUS+: 21.4 mesi

EUS-: 16.4 mesi

P<0.005

Pazienti con carcinoma cell squamose (23)

EUS+: 13.9 mesi

EUS-: 14.5 mesi

P=0.2

Pazienti con T3N1 (36)

EUS+: 17.6 mesi

EUS-: 14.1 mesi

P<0.05

Analisi univariata: non associazione fra sopravvivenza e stadio T, N prima della terapia, istologia, sede del tumore, chirurgia;

EUS+ associato con maggiore sopravvivenza.

Analisi multivariata: incluse tutte le variabili sopra elencate: solo EUS+ o EUS- risultano essere fattori predittivi significativi di sopravvivenza.

Conclusioni e note

La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante effettuata con EUS misurando la riduzione della massima area traversa del tumore è un buon fattore predittivo di sopravvivenza. Questi risultati avvalorano la possibilità di utilizzare questo metodo di misura invece della stadiazione TN dopo terapia neoadiuvante (poco accurata).

Il fatto che non si sia notata associazione fra stadio T e N e sopravvivenza può essere dovuto al fatto che il campione era poco numeroso e che la maggior parte dei pazienti avevano uno stadio avanzato: l'83% (49/59) aveva stadio N1.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasonography: a promising method for assessing the prospects of endoscopic mucosal resection in early gastric cancer. Akahoshi K et al. 1997 [28].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nell'evidenziare criteri predefiniti che sono indicazione per resezione endoscopica della mucosa (EMR) in pazienti con carcinoma dello stomaco in fase iniziale.

Caratteristiche pazienti/patologia

58 pazienti con adenocarcinoma gastrico istologicamente differenziato, di diametro < 2cm operati con gastrectomia e dissezione dei linfonodi.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS radiale (GF-UM2, UM3,UM20) a 7.5 O 12MHz

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per tutti i pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Criteri per effettuare EMR:

- a) limitato alla mucosa
- b) diametro < 2 cm
- c) senza lesioni ulcerative intramurali
- d) adenocarcinoma differenziato

Valutata accuratezza EUS nell'evidenziare criteri a) e c), cioè alterazioni visibili limitate alla mucosa.

Stadiazione N secondo criteri endosonografici usuali

Stadiazione TNM con esame istologico.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità, Specificità, Accuratezza di EUS nell'evidenziare criteri a) e c) (alterazioni limitate alla strato mucoso)

Sensibilità, Specificità, Accuratezza di EUS nella stadiazione N

Risultati**Individuazione criteri per EMR**

sensibilità: 93% (29 pazienti)

specificità: 86% (29 pazienti)

accuratezza: 90%

VP+: 87%

VP-: 93%

Stadiazione N:

Sensibilità 0% (2 pazienti)

Specificità: 93% (56 pazienti)

accuratezza: 90%.

Conclusioni e note

EUS sembra avere una elevata accuratezza nell'indicare i pazienti che rispondono ai criteri per essere sottoposti a EMR per quanto riguarda lo stadio T (tumori limitati alla mucosa e senza lesioni ulcerative intramurali). Per quanto riguarda la stadiazione N risulta avere una elevata specificità ma una scarsa sensibilità. È importante sottolineare però che i pazienti con metastasi linfonodali erano solo 2 e entrambi avevano un tumore che invadeva la sottomucosa. Non erano perciò candidati alla EMR.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Evaluation of endoscopic ultrasonography as an indicator for surgical treatment of gastric cancer. Fujino Y, et al. 1999 [29].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nell'evidenziare criteri predefiniti che sono indicazione per resezione chirurgica limitata (gastrectomia con dissezione linfonodi limitata) in pazienti con carcinoma dello stomaco in fase iniziale.

Caratteristiche pazienti/patologia

262 pazienti con adenocarcinoma gastrico operati con gastrectomia e dissezione limitata dei linfonodi.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS (JF-UM20,GF-UM3,UM3R) a 7.5 o 10MHz

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per tutti i pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Criteri per effettuare resezione chirurgica limitata:

- a) limitato alla mucosa
- b) diametro < 2 cm
- c) assenza di tumori gastrici multipli o tumori addominali
- d) non Ca mucosa < 2cm di tipo elevato in quanto candidato a EMR

Stadiazione TNM con esame istologico.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Accuratezza EUS nella stadiazione T

Accuratezza stadiazione N.

Risultati

Valori calcolati sul numero di lesioni e non sul numero di pazienti (inclusi i pazienti con lesioni multiple)

Sensibilità

M: 77% (109 pazienti)

Sm: 66.6% (54 pazienti)

Mp: 87.5% (24 pazienti)

Ss: 93% (43 pazienti)

se-si: 100% (42pazienti)

Accuratezza totale: 82%.

Conclusioni e note

Gli autori dichiarano nei metodi di voler verificare se EUS è accurato nell'identificare i 4 criteri per candidare il paziente a resezione chirurgica limitata ma poi riportano i risultati solo per il punto a) (CA limitato alla mucosa). Inoltre non è specificato cosa intendono con "dissezione limitata dei linfonodi". Riferiscono che 201 pazienti sono stati trattati con la dissezione limitata ma non è chiaro da quali gruppi provengono. Inoltre la accuratezza non è calcolata sui pazienti ma sulle lesioni. Non si possono trarre conclusioni da questo studio.

La seconda parte dello studio, quella relativi alle complicanze e alla qualità della vita conseguenti ai due tipi di interventi non sono valide in quanto i due gruppi non sono randomizzati né confrontabili.

PANCREAS

RISULTATI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Non sono state reperite revisioni sistematiche che valutassero l'accuratezza, l'impatto terapeutico e clinico della ecoendoscopia per il tumore del pancreas.

CONFRONTO DELLA ACCURATEZZA DI EUS CON TC SPIRALE NELLA DIAGNOSI, NELLA INDIVIDUAZIONE DELLA INVASIONE VASCOLARE E NELLA STADIAZIONE DEI TUMORI DEL PANCREAS E DELLA PAPPILLA.

Sono stati inclusi nella revisione 8 studi [1-7, 32].

Qualità metodologica: tutti gli studi utilizzano come reference standard l'esame istologico dopo intervento chirurgico. In due studi vi è però verification bias in quanto i soggetti non operati non sono ulteriormente valutati con follow up [2, 6]. 6 studi sono prospettici e 2 retrospettivi [4, 5]. In 6 studi la lettura dell'EUS e TC è stata fatta in modo indipendente e cieco; in 2 studi non è specificato. Non è specificato se la lettura dell'esame istologico è stata fatta in cieco rispetto ai risultati degli esami.

Si può ritenere comunque che questo fatto sia meno importante nell'indurre una possibile distorsione nella interpretazione dei risultati del reference standard, dal momento che si tratta dell'esame istologico.

Nessuno degli studi valuta la riproducibilità del risultato dell'EUS e di TC; in uno studio la diagnosi è effettuata dopo la lettura delle immagini da parte di 2 operatori per entrambi gli esami. Solo due studi specificano che gli esami sono stati letti da operatori esperti. Lo studio con campione più numeroso include 95 pazienti e quello con campione più piccolo 30.

Caratteristiche pazienti e interventi: tutti gli studi includono pazienti con sospetto tumore del pancreas o della papilla. La modalità di esecuzione degli esami è descritta in tutti gli studi tranne uno. Viene utilizzata la TC elicoidale con somministrazione di mezzo di contrasto e acquisizione di due immagini: la prima durante la fase arteriosa, la seconda durante la fase venosa.

Misure di risultato: tutti gli studi tranne due valutano la accuratezza diagnostica. 6 valutano la accuratezza nella individuazione della invasione vascolare. tre studi valutano anche la accuratezza nella stadiazione T,N, [1, 7, 32] 1 solo nella stadiazione N [5].

Risultati: in un studio su 30 pazienti [1], senza verification bias e con lettura indipendente e cieca degli esami EUS e CT elicoidale a due fasi sono sostanzialmente equivalenti nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del pancreas, anche per tumori di piccole dimensioni.

In uno studio su 95 pazienti [7] EUS e TC risultano sostanzialmente sovrapponibili nella accuratezza diagnostica.

DIAGNOSI DI TUMORE

	Legman [1]	Midwinter [2]	Metz [3]	Yamao [4]	Shoup [5]	Schwarz [7]
EUS SENS	100	97	93	98	97	78
EUS SPEC	33				33	93
TC SENS	92	76,5	53	98	82	88
TC - SPEC	100				66	76
CA < 2 CM						
EUS SENS	100				100	100
TC - SENS	67				87,5	60

DIAGNOSI DI INVASIONE VASCOLARE VENOSA

	Midwinter [2]	Metz [3]	Shoup [5]	Schwarz [7]	Soriano [32]
SENS EUS	81	100	20	50	42
SPEC EUS	86		100	100	97
SENS TC	56	50	80	64	67
SPEC TC	100		87	50	94

Negli altri 3 [2, 3, 5] studi che confrontano la accuratezza nella diagnosi EUS risulta superiore a TC elicoidale; uno di questi studi presenta verification bias [2]. In 3 studi [1, 5, 7] è valutata anche la accuratezza diagnostica per tumori di piccole dimensioni (<2 cm di diametro), che risulta superiore per EUS.

Per quanto riguarda la accuratezza nell'individuare l'invasione vascolare uno studio [6] non può essere considerato attendibile a causa dell'enorme verification bias (sottoposti a valutazione con reference standard 24 pazienti su 47). Gli altri studi evidenziano una equivalenza o una relativa superiorità di EUS nell'individuare invasioni della vena mesenterica superiore e della vena porta e nella stadiazione N. Nella individuazione dell'invasione vascolare arteriosa EUS è inferiore a TC. Uno studio valuta anche l'accuratezza delle due metodiche nel valutare l'operabilità [32] definita come assenza di metastasi a distanza, invasione del tronco celiaco, arteria epatica o arteria mesenterica superiore, invasione della vena mesenterica o della vena porta. Rispetto alla valutazione combinata di questi parametri, TC risulta essere superiore a EUS: EUS: Sens:23, Spec:100, Acc 67. TC: Sens: 67, Spec:97, Acc: 83. In questo studio viene anche valutata l'accuratezza dell'utilizzo delle due metodiche combinate: EUS+TC a tutti i pazienti (SENS: 71, SPEC 97, ACC 87), EUS a tutti i pazienti e TC solo a quelli positivi (SENS 63, SPEC:96, ACC 87), TC a tutti i pazienti e EUS solo a quelli positivi (SENS 97, SPEC:81, ACC:87).

In conclusione gli autori di tutti gli studi considerati suggeriscono l'uso di entrambi gli strumenti diagnostici per effettuare una valutazione completa dei pazienti: dapprima la TC spirale per individuare tumori di grosse dimensioni e eventuali metastasi a distanza. In caso di TC negativa pur in presenza di sintomi o di TC positiva ma senza metastasi a distanza effettuare EUS per evidenziare tumori di piccole dimensioni e la invasione vascolare, valutazione necessaria per decidere l'iter terapeutico (pazienti ope-

rabili vs pazienti non operabili). Lo studio di Soriano [32] in seguito alla costruzione di alberi decisionali e alla effettuazione di una analisi della minimizzazione dei costi, suggerisce l'utilizzo di TC come primo esame a tutti i pazienti, seguito a EUS come esame confermatario in coloro potenzialmente operabili.

ACCURATEZZA EUS-FNA NELLA DIAGNOSI DI MALIGNITÀ

Sono stati reperiti e inclusi nell'analisi 18 studi [8-15, 22-31].

Uno studio [22] non è stato incluso in quanto riportava i dati degli stessi pazienti inclusi anche in un altro studio [21] effettuato dagli stessi autori nello stesso centro. Lo studio [21] incluso comprende un numero maggiore di pazienti in quanto cumula i dati di un periodo più lungo di osservazione.

Qualità metodologica: 7 studi sono retrospettivi; quattro studi retrospettivi specificano che la valutazione di EUS è stata fatta in modo indipendente e cieco. In questi studi è impossibile la cecità per il reference standard chirurgico o il follow up clinico, ma è improbabile che questo possa distorcere i dati. A differenza degli studi che valutano la accuratezza di EUS-FNA nella stadiazione del tumore dell'esofago e dello stomaco, in cui vi era confusione fra il concetto di test sperimentale e reference standard per quanto riguarda la EUS-FNA, in quanto i risultati della citologia venivano considerati come reference standard per EUS-FNA, tutti questi studi utilizzano il reference standard adeguato: intervento chirurgico e esame istologico per i pazienti giudicati operabili, follow up clinico di almeno 6 mesi in tutti gli studi per i pazienti non operabili o negativi. In nessuno studio tranne due [12, 23] vi è verification bias.

In due studi [11, 31] non è chiaro se vi è verification bias: infatti in uno [11] sono riportati solo i dati dei pazienti operati ma non specifica se ci sono stati pazienti non operati, nel secondo [31]

riporta solo i risultati alla chirurgia dei soggetti negativi alla citologia e non riporta i dati di follow up dei positivi alla citologia.

La modalità di esecuzione degli esami è descritta in tutti gli studi tranne tre [11, 12, 25], e le caratteristiche dei pazienti sono descritte in tutti gli studi tranne due [9, 12].

Nessuno studio riporta informazioni sull'esperienza dell'operatore che effettua l'esame. Complessivamente la qualità metodologica degli studi è buona.

Caratteristiche pazienti e interventi: tutti gli studi tranne uno [23] includono pazienti con elevato sospetto clinico o radiografico di tumore solido esocrino del pancreas, uno include anche pazienti con lesioni cistiche e con tumori intaduttali [11]. Uno studio [23] include solo pazienti con lesioni cistiche.

La modalità di esecuzione dell'esame è descritta accuratamente in tutti gli studi. Tutti gli studi valutano la accuratezza diagnostica dell'EUS-FNA con esame citologico del materiale prelevato. In uno studio FNA viene utilizzata per effettuare un prelievo di una porzione di tessuto per fare diagnosi istologica [10], in un altro studio [27] viene effettuata contemporaneamente la diagnosi citologica ed istologica e i dati di sensibilità e specificità sono calcolati considerando insieme l'esame citologico e istologico.

Misure di risultato: tutti gli studi valutano sensibilità, specificità, accuratezza, VP+ e VP- nella diagnosi di malignità dei tumori del pancreas. I risultati della citologia vengono classificati in tutti gli studi come : benigni, atipici, sospetto di malignità, maligni, inadeguati. La gran parte degli studi calcolano la sensibilità considerando come positivi alla citologia anche i casi sospetti. Alcuni presentano i risultati di sensibilità e specificità sia includendo i casi atipici e i sospetti fra i positivi, sia fra i negativi. 4 studi [26-29] non specificano se ci sono stati, né come sono stati considerati, i casi atipici e sospetti.

Risultati: la maggior parte degli studi calcolano il valore di sensibilità e specificità considerando positivi alla citologia sia i casi maligni che i casi giudicati sospetti. Dagli studi che calcolano sensibilità e specificità sia considerando solo i maligni alla citologia come positivi sia includendo fra i positivi anche i casi sospetti, si è visto che la specificità resta comunque molto elevata e vicina al 100%, mentre la sensibilità aumenta includendo anche i casi sospetti alla citologia fra i positivi: infatti tutti i casi sospetti sono risultati affetti da tumore maligno all'esame istologico dopo intervento chirurgico o al *follow up*. Per questa ragione nella tabella sono stati riportati i risultati di sensibilità e specificità calcolati

Sensibilità, specificità, VP positivo e negativo, accuratezza nella diagnosi di malignità nei tumori solidi del pancreas negli studi inclusi nella revisione:

	SENS	SPEC	VP+	VP-	ACC
Fritsher- Ravens [8]	89	100	91,5	71	91,5
Williams [9]	72	100	100	38	76
Voss (istologia) [10]	75	87,5	98,4	25,6	74
Brandwein [11]	59,5	100	100	28,6	65
Fritsher Ravens [12]	87	100	100	96	93
Harewood [13]	94	95	100		94
Ylagan [14]	78	100	100	78	87,5
Raut [15]	94	100	100	44	95
Eloubeidi [22]	88	100	100	29	91
Affy [24]	72	100	100	58	77
Qian [25]	42	100	100	45	61
Chang [26]	92	100	100	75	95
Binmoeller (citologia +istologia) [27]	76	100	100	87,5	91
Gress 1997 [28]	88	100	100	90	94,5
Gress 2001 [29]	95	100	100	92	97
Wiersema [30]	91	100	100	79	93
Bhutani [31]	90 *	100 *	100 *	50 *	87 *

*i casi sospetti e atipici considerati positivi

includendo tra i positivi anche i casi sospetti alla citologia, tranne che per uno studio [11] che non riportava i dati grezzi per poter ricalcolare i valori. Per i quattro studi che non riferiscono se ci sono stati risultati sospetti alla citologia [26-29], nella tabella sono riportati i dati forniti dagli autori distinti in positivi e negativi.

Alcuni studi [9, 22, 24, 30] calcolano anche il valore sensibilità a specificità considerando positivi alla citologia anche i casi atipici; in questi studi la sensibilità risulta del 82% invece che del 72% [9], del 96,7% invece che del 88% [22], del 80% invece che del 72% [24], del 94% invece che del 91% nel quarto studio [30]. La specificità diventa del 82% invece che del 100% [24], del 98% invece che del 100% [22], resta del 100% nel terzo studio [8] e diventa del 97% invece che del 100% nel quarto studio [30].

La specificità e di conseguenza il VP+ sono del 100% in quasi tutti gli studi. Pertanto l'utilizzo di EUS-FNA per avere la certezza di una lesione maligna in pazienti con TC positiva che non sarebbero candidati all'intervento riduce il numero di interventi chirurgici a scopo esplorativo e diagnostico e consente di trattare con terapia medica i pazienti senza correre il rischio di sottoporre a chemioterapia pazienti senza tumori maligni.

La sensibilità non elevata e il conseguente basso valore predittivo negativo secondo gli autori è legato al fatto che i tumori del pancreas sono spesso induriti, accompagnati da infiammazione e difficili da penetrare con l'ago. In ogni caso la sensibilità aumenta considerando come positivi alla citologia anche i casi sospetti. Nella maggior parte degli studi il citopatologo è presente durante l'effettuazione dell'esame e verifica immediatamente l'adeguatezza del prelievo. Gli autori di questi studi ribadiscono come questo fatto sia importante per aumentare il numero di esami con campioni adeguati e limitare il numero di punture.

Uno studio [11] riporta anche i dati di accuratezza per lesioni cistiche e lesioni del dotto pancreatico: Lesioni cistiche: Sensibilità: 50% Specificità: 100% VP+: 100% VP-: 60% Accuratezza: 88,5% Dotto pancreatico dilatato: Sensibilità: 60% Specificità: 100% VP+: 100% VP-: 60% Accuratezza: 75%. Uno studio include solo pazienti con lesioni cistiche e classifica come candidati all'intervento chirurgico i pazienti che risultano, all'esame con FNA, affetti da tumore mucinoso intrapapillare, cistoadenoma mucinoso, tumore endocrino cistico, tumore solido pseudopapillare, cistiadenocarci-

noma. Non sono invece candidati all'intervento i pazienti affetti da pseudocisti, cistoadenoma sieroso. La sensibilità, specificità, VP+ e VP- dei EUS FNA nell'individuare i pazienti che necessitano di intervento chirurgico sono del 97%, 100%, 100%, 95%. I risultati di questo studio non possono però essere considerati attendibili in quanto distorti da verification bias; infatti vengono inclusi nell'analisi solo i dati dei pazienti successivamente operati.

Complessivamente dai dati di questi studi si può concludere che EUS-FNA è una procedura sicura ed accurata nella diagnosi di malignità di tumori del pancreas.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON PANCREATITE CRONICA

Sono stati trovati 4 studi: uno è stato escluso in quanto valutava le possibilità di utilizzo di un programma di computer in grado di analizzare le immagini EUS e differenziare la pancreatite dalle lesioni maligne confrontando i risultati ottenuti con le interpretazioni di EUS da parte di endoscopisti esperti senza effettuare un confronto con un reference standard chirurgico. Un secondo studio è stato escluso in quanto non vi era reference standard chirurgico.

Sono stati inclusi nella revisione due studi [33, 34]

Qualità metodologica: Entrambi gli studi sono prospettici. La valutazione di EUS è fatta in modo cieco e indipendente, non quella del risultato della chirurgia ma si ritiene che questo non possa distorcere in modo significativo i risultati. Entrambi gli studi utilizzano come reference standard l'intervento chirurgico e esame istologico per i pazienti giudicati operabili; uno anche il follow up clinico di almeno 6 mesi in tutti gli studi per i pazienti non operabili o negativi [33]. In uno studio [34] vi è verification bias in quanto vengono analizzati i dati solo dei pazienti operati. La modalità di esecuzione degli esami è descritta in tutti gli studi e le caratteristiche dei pazienti sono descritte in tutti gli. Nessuno studio riporta informazioni sull'esperienza dell'operatore che effettua l'esame.

Caratteristiche pazienti e interventi: tutti gli studi includono pazienti con elevato sospetto clinico o radiografico di tumore del pancreas. Uno studio include 23 pazienti [33], l'altro 115 pazienti. Uno studio valuta l'accuratezza di EUS convenzionale nel fare diagnosi differenziale fra i diversi tipi di lesioni focali del pancreas, maligne

e benigne, compresa la pancreatite [34]. L'altro studio [33] valuta l'accuratezza diagnostica nel fare diagnosi differenziale fra pancreatite cronica e tumore del maligno utilizzando EUS con modalità Doppler e di potenza e iniettando endovena un mezzo di contrasto acustico FS069 per aumentare gli echi. la diagnosi differenziale viene fatta sulla base delle caratteristiche di perfusione della massa: una massa iperperfusa rispetto al tessuto circostante viene considerata una lesione infiammatoria; una massa ipoperfusa viene considerata una lesione neoplastica.

Misure di risultato: entrambi gli studi valutano sensibilità, specificità, accuratezza, VP+ e VP- nella diagnosi di malignità dei tumori del pancreas. La sensibilità è calcolata come numero di tumori maligni correttamente identificati; la specificità come numero di casi di pancreatite cronica correttamente identificati.

Risultati: nello studio in cui viene valutata l'accuratezza di EUS convenzionale [34] la sensibilità nell'individuare lesioni maligne è del 95%, mentre la specificità (corretta individuazione di pancreatite cronica) è bassa (46%). Vi è un numero elevato di falsi positivi (16%). Gli autori dello studio concludono che EUS non è uno strumento accurato per fare diagnosi differenziale fra queste due quadri clinici. Va tenuto conto in ogni caso che i dati di questo studio possono essere distorti da verification bias, in quanto sono stati considerati solo i dati relativi ai pazienti operati. Nel secondo studio [33] EUS con modalità Doppler o di potenza più mezzo di contrasto acustico risulta accurata nel fare diagnosi differenziale: sensibilità: 94%, specificità 100%. Gli autori concludono che questa metodica sembra promettente, ma non si possono per ora trarre conclusioni in quanto è stata sperimentata su di un piccolo numero di pazienti (23 soggetti) e non vi sono altri studi pubblicati che abbiano usato la stessa metodica.

Inoltre sono stati considerati dati relativi alla diagnosi differenziale con pancreatite cronica tratti da studi già inclusi in altri capitoli del presente rapporto che non avevano come obiettivo principale l'accuratezza nella diagnosi differenziale ma che riportavano alcuni dati utili per rispondere a questo quesito. Due studi che valutano l'accuratezza di EUS-FNA nella diagnosi del tumore del pancreas riportano alcuni dati relativi alla pancreatite cronica: uno studio [8]

valuta l'accuratezza nella diagnosi di malignità di lesioni focali in pazienti con pancreatite cronica: SENS: 53,5% SPEC: 100% ACC: 91,4 VP+: 91,4% VP-: 90,5%. Gli autori concludono che la presenza di sottostante pancreatite cronica limita notevolmente la capacità di EUS di individuare possibili lesioni neoplastiche. La sensibilità in questi pazienti è inaccettabilmente bassa e l'esame non andrebbe eseguito in questi pazienti. Un secondo studio valuta l'accuratezza di FNA con prelievo di una porzione di tessuto per fare diagnosi istologica nel fare diagnosi differenziale fra pancreatite e neoplasia senza però effettuare un confronto con TC spirale [10]. La sensibilità è del 81,4%, la specificità del 87,5%, il VP+ del 98%, il VP- del 38,9. Un altro studio [28] evidenzia che 3 dei 6 casi falsi negativi nella diagnosi di tumore del pancreas si sono verificati in soggetti con pancreatite cronica. In un ulteriore studio [29] i 3 casi falsi negativi a EUS FNA avevano un quadro di pancreatite cronica. Gli autori di entrambi gli studi concludono che in caso di pancreatite cronica EUS-FNA non è uno strumento affidabile per fare diagnosi di tumore del pancreas.

In conclusione dai dati di tutti gli studi reperiti emerge EUS e EUS-FNA non è uno strumento affidabile per fare diagnosi differenziale fra tumore maligno del pancreas e pancreatite cronica, in particolare quando il tumore si presenta in un quadro di pancreatite diffusa.

IMPATTO TERAPEUTICO, OPERABILITÀ VS NON OPERABILITÀ

La gran parte degli studi già descritti che valutano la accuratezza diagnostica e la accuratezza nella individuazione della invasione vascolare rispondono anche a questo quesito e effettuano il confronto con TC. Sono inoltre stati individuati 2 studi [19, 20] che hanno l'obiettivo specifico di valutare la accuratezza di EUS nel definire la operabilità dei tumori del pancreas ma non effettuano il confronto con TC. Uno studio [20] valuta la accuratezza di EUS nel evidenziare i seguenti criteri di inoperabilità: presenza di metastasi a distanza, invasione vascolare, coinvolgimento del peritoneo o ascite maligna; 45 pazienti sono stati valutati e successivamente sottoposti ad esplorazione chirurgica; la sensibilità nell'individuare lesioni non operabili è risultata del 66%, la specificità del 100%, l'accuratezza complessiva del 78%. Un secondo studio valuta l'accuratezza di EUS nel definire gli stessi criteri di operabilità dello studio precedente su 43

pazienti già valutati con TC, ecografia addominale e valutazione stato generale di salute e giudicati operabili (stato generale di salute buono, assenza di invasione vascolare o viscerale e metastasi a distanza con TC e ecografia. Dei 43 pazienti sottoposti a EUS 11(25%) non sono stati operati e le stime sono perciò distorte dal verification bias. Sui 32 pazienti sottoposti a laparotomia la sensibilità nell'individuare lesioni non operabili è risultata del 50%, la specificità del 100%, la accuratezza complessiva del 72%.

IMPATTO SUGLI OUTCOMES CLINICI (sopravvivenza)

Attraverso la ricerca bibliografica è stato individuato un solo studio che valuta l'impatto dell'introduzione di EUS e EUS-FNA sulla diagnosi del tumore del pancreas e sulla sopravvivenza [16]. È uno studio di coorte retrospettivo che confronta il numero di tumori diagnosticati, il numero di interventi chirurgici e la sopravvivenza fra una coorte di pazienti sottoposta a CT e CT-FNA (prima della introduzione di EUS, dal gennaio 1993 al maggio 1995) e una coorte di pazienti sottoposta a EUS e EUS-FNA (dall'agosto 1995 al dicembre 1997) presso lo stesso ospedale.

Qualità metodologica: studio di coorte retrospettivo. Le caratteristiche dei pazienti non sono descritte. Durata del follow up: 3 anni. È descritta la modalità di reclutamento dei pazienti ma non è specificato se vi sono stati dei persi al follow up e non è stato effettuato un aggiustamento per i fattori prognostici.

Misure di risultato: numero di tumori diagnosticati con TC e con EUS, sopravvivenza a tre anni. Risultati: lo studio evidenzia un aumento dei tumori diagnosticati dopo l'introduzione della EUS. Questo dato è privo di validità in quanto non è precisato il denominatore, cioè il numero di pazienti che si è presentato all'ospedale con sospetto clinico nei due periodi, non è specificata l'incidenza nella popolazione generale nel periodo considerato; inoltre, come affermato dagli stessi autori, essendo il loro un ospedale noto per la diagnosi e il trattamento del CA del pancreas, il dato potrebbe essere distorto da "referral bias". Lo studio evidenzia inoltre un aumento della sopravvivenza mediana da 102 a 205 giorni in pazienti senza metastasi epatiche, mentre nei pazienti con metastasi epatiche non vi è una differenza statisticamente significativa. Gli autori precisano che l'approccio terapeutico è rimasto invariato nei due periodi; l'aumento di

sopravvivenza è pertanto dovuto all'anticipo diagnostico ("lead time bias") dovuto alla maggiore sensibilità di EUS nella individuazione di lesioni di piccole dimensioni.

Non è possibile trarre conclusioni relativamente all'impatto sulla sopravvivenza dell'introduzione di EUS a causa delle debolezze metodologiche dell'unico studio reperito.

RIPRODUCIBILITÀ, ACCURATEZZA E ESPERIENZA DELL'OPERATORE

È stato reperito uno studio [18] che valuta la riproducibilità interosservatore nella distinzione neoplastiche vs non neoplastiche delle lesioni cistiche del pancreas e nella definizione del tipo di tumore. I videotapes di 311 pazienti sono stati valutati da 8 endosonografisti con elevata esperienza (60-500 esami all'anno). L'accordo interosservatore nella distinzione fra lesioni neoplastiche e non neoplastiche è risultato scarso (K: 0.24) così pure l'accordo nel definire i diversi tipi di tumore, tranne che per il cistoadenoma sieroso (accordo moderato: K: 0.46). L'accuratezza complessiva dei diversi operatori è risultata molto variabile (range 40%-93%) e non risulta correlata al numero di esami all'anno effettuati. Gli autori concludono che la morfologia da sola non è adeguata per differenziare le lesioni cistiche del pancreas.

Inoltre è stato individuato uno studio [17] che confronta l'accuratezza nella stadiazione T dei tumori del pancreas (37 pazienti) effettuata in condizioni cliniche di routine (analisi retrospettiva) (fase 1), rivedendo i videotapes in condizioni di cecità rispetto alle caratteristiche cliniche del paziente e al risultato di altri esami (fase 2), infine rivedendo i videotapes potendo conoscere i risultati della TC (fase 3). Le letture in fase 2 e 3 sono state effettuate da un solo operatore, di cui non è specificata l'esperienza. I risultati delle tre letture sono stati confrontati col risultato dell'esame istologico che è servito da reference standard. L'accuratezza della lettura in condizioni cliniche di routine è stata del 72.2%, in condizioni di cecità del 61.1%, potendo conoscere i risultati della TC del 75%. Come era da attendersi, l'accuratezza è migliore nelle condizioni cliniche di routine, quando l'esaminatore può conoscere tutti gli altri dati clinicamente rilevanti del paziente. Gli autori concludono che è necessario perciò distinguere tra accuratezza "scientifica", quella valutata nelle sperimentazioni più rigorose in cui l'operatore è cieco rispetto a tutti i dati del paziente, dalla accuratezza

tezza “clinica”, che è quella che ci si deve attendere nelle condizioni cliniche di routine: Se la prima è più internamente valida dal punto di vista del rigore metodologico della sperimentazione, la seconda è più applicabile alle condizioni cliniche reali.

In tutti gli altri studi reperiti che si ponevano come obiettivo primario della sperimentazione altri quesiti (accuratezza EUS-FNA, accuratezza EUS dopo chemio-radioterapia, etc.) la riproducibilità dei risultati dell'esame non è mai riportata; un solo studio riferisce che l'esaminatore aveva effettuato 257 esami all'inizio del periodo in studio e 657 alla fine. Non è possibile pertanto trarre conclusioni relativamente alla possibilità di quantificare la esperienza necessaria prima di poter raggiungere, da parte dell'operatore, una accuratezza elevata nella interpretazione delle immagini.

CONCLUSIONI

Confronto EUS - TC spirale nella accuratezza diagnostica e nella individuazione dell'invasione vascolare: EUS sembra essere relativamente superiore a TC spirale, soprattutto nella individuazione di tumori di piccole dimensioni e nella individuazione della invasione vascolare venosa. Gli autori di tutti gli studi considerati suggeriscono l'uso di entrambi gli strumenti diagnostici per effettuare una valutazione completa dei pazienti: dapprima la TC spirale per individuare tumori di grosse dimensioni e eventuali metastasi a distanza. In caso di TC negativa pur in presenza di sintomi o di TC positiva ma senza metastasi a distanza effettuare EUS per evidenziare tumori di piccole dimensioni e la invasione vascolare, valutazione necessaria per decidere l'iter terapeutico (pazienti operabili vs pazienti non operabili).

Accuratezza di EUS-FNA nella diagnosi di malignità: EUS-FNA è una procedura complessivamente sicura ed accurata. La specificità e di conseguenza il VP+ sono del 100% in quasi tutti gli studi. Pertanto l'utilizzo di EUS-FNA per avere la certezza di una lesione maligna in pazienti con TC positiva che non sarebbero candidati all'intervento riduce il numero di interventi chirurgici a scopo esplorativo e diagnostico e consente di trattare con terapia medica i pazienti senza correre il rischio di sottoporre a

chemioterapia pazienti senza tumori maligni. La sensibilità non elevata e il conseguente basso valore predittivo negativo secondo gli autori è legato al fatto che i tumori del pancreas sono spesso induriti, accompagnati da infiammazione e difficili da penetrare con l'ago. La sensibilità aumenta, senza comportare una riduzione della specificità, considerando come positivi all'esame citologico anche i casi classificati come sospetti. Accuratezza nella diagnosi differenziale con pancreatite cronica: sono stati reperiti solo due studi che rispondessero a questo quesito. Inoltre quattro studi che valutano l'accuratezza di EUS-FNA riportano anche i dati relativi alla diagnosi differenziale. Da tutti gli studi emerge che EUS e EUS-FNA non è uno strumento accurato nel fare diagnosi differenziale in quanto vi è una elevata percentuale sia falsi negativi che di falsi positivi. In particolare la maggiore difficoltà è la corretta individuazione di un tumore maligno in un quadro sottostante di pancreatite cronica.

Impatto terapeutico: non sono stati reperiti studi disegnati appositamente per rispondere a questo quesito. Dagli studi di confronto con TC si può però affermare che EUS è uno strumento utile per individuare tumori di piccole dimensioni e la invasione vascolare venosa; dagli studi sulla accuratezza di EUS-FNA si può affermare che quest'ultima metodica è altamente accurata nell'individuare i soggetti veri positivi. Pertanto è uno strumento che dà un valido ausilio nella scelta del percorso terapeutico più appropriato.

Impatto sugli outcomes clinici (sopravvivenza): non è possibile trarre conclusioni in quanto è stato reperito un solo studio di bassa qualità metodologica.

Riproducibilità risultati, relazione fra accuratezza e abilità dell'operatore: dall'unico studio reperito risulta che l'accordo interosservatore nella distinzione delle lesioni cistiche del pancreas è scarso; l'accuratezza dei diversi operatori è molto variabile e non sembra correlata all'esperienza. Non è possibile comunque trarre conclusioni definitive relativamente alla riproducibilità dei risultati né alla possibilità di quantificare la esperienza necessaria prima di poter raggiungere, da parte dell'operatore, una accuratezza elevata nella interpretazione delle immagini. La conoscenza delle condizioni cliniche del paziente e del risultato di altri esami precedentemente effettuati, migliora l'accuratezza.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Legmann P, Vignaux O, Dousset B, et al. Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. *AJR* 1998; 170: 1315-1322.
2. Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, et al. Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. *British journal of Surgery* 1999; 86: 189-193.
3. Mertz HR, Sechopoulos P, Delbeke D, et al. EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. *gastrointestinal endoscopy* 2000; 52: 367-371.
4. Yamao K, Ohashi K, Nakamura T, et al. Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary-mucinous tumor (IPMT) of the pancreas. *Hepato-Gastroenterology* 2001; 48: 962-966.
5. Shoup M, Hodul P, Aranha GV. Defining a role for endoscopic ultrasound in staging periampullary tumors. *Am J Surgery* 2000; 179: 453-456.
6. Tierney WM, Francis IR, Eckhauser F, et al. The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by periampullary malignancy. *gastrointestinal Endoscopy* 2001; 53: 182-188.
7. Schwarz M, Pauls S, Sokiranski R. Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical resectability of periampullary tumors still effective? *The American Journal of Surgery* 2001; 182: 243-249.
8. Fritscher-Ravens A, Brand L, Knofel T, et al. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesion in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. *The American Journal of Gastroenterology*, 2002; 97: 2768-2775.
9. 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.
10. 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.
11. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, et al. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrintestinal Endoscopy* 2001; 53: 722-727.
12. Fritscher-Ravens A, Izbicki JR, Sriram PV, et al. Endosonography guided, fine needle aspiration cytology extending the indication for organ preservino pancreatic surgery. *The American Journal of Gastroenterology* 2000; 95: 2255-2260.
13. Harewood GC, Wiersema MJ. Endosonography guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. *The American Journal of Gastroenterology* 2002; 97: 1386-1391.
14. Ylagan LR, Edmundowicz S, Kasal K, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration cytology of pancreatic carcinoma. *Cancer Cytopathology* 2002; 96: 362-369.
15. Raut CP, Grau AM, Staerckel GA, et al. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound fine needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 2003; 7: 118-128.
16. Erickson RA, Garza AA. Impact of endoscopic ultrasound on the management and outcome of pancreatic carcinoma. *The American Journal of gastroenterology* 2000; 95 (9): 2248-2254.

17. Meining A, Dittler HJ, Wolf A, et al. You get what you expected? A critical appraisal of imaging methodology in endosonographic cancer staging. *Gut* 2002; 50: 599-603.
18. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointestinal endoscopy* 2003; 58: 59-64.
19. Buscail L, Pagès P, Berthelemy P, et al. Role of EUS in the management of pancreatic and ampullary carcinoma: a prospective study assessing resectability and prognosis. *Gastrointestinal endoscopy* 1999; 50: 34-40.
20. Yusoff IF, Mendelson RM, Edmunds SEJ, et al. Preoperative assessment of pancreatic malignancy using endoscopic ultrasound. *Abdominal Imaging* 2003; 28: 556-562.
21. Eloubeidi MA, Chen VK, Eltoum IA, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30 day complications. *The American journal of gastroenterology* 2003; 98: 2663-2668.
22. Eloubeidi MA, Jhala D, Chhieng DC, et al. Yield of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in patients with suspected pancreatic carcinoma. *Cancer (cancer cythopathology)* 2003; 99: 285-292.
23. Frossard JJ, Amouyal P, Amouyal G, et al. Performance of endosonography guide fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *The American journal of Gastroenterology* 2003; 98: 1516-1524.
24. Afify AM, Al-Khafaji BM, Byungki K, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytologica* 2003; 47: 341-348.
25. Qian X, Hecht JL. Pancreatic fine needle aspiration. A comparison of computed tomographic and endoscopic ultrasonographic guidance. *Acta Cytologica* 2003; 47: 723-726.
26. Chang KJ, Nguyen P, Erickson RA, et al. The clinical utility of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997; 45 (5): 387-393.
27. Binmoeller KF, Thul R, Rathod V, et al. Endoscopic ultrasound guided, 18 gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. *Gastrointestinal Endoscopy* 1998; 47 (2): 121-127.
28. Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, et al. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. *Gastrointestinal Endoscopy* 1997; 45 (3): 243-250.
29. Gress FG, Gottlieb K, Sherman S, et al. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. *Ann Intern med* 2001; 134: 459-464.
30. Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, et al. Endoscopy guided fine needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-1095.
31. Bhutani MS, Hawes RH, Baron PL. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. *Endoscopy* 1997; 29: 854-858.
32. Soriano A, Castells A, Auso C, et al. Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging, and angiography. *American journal of gastroenterology* 2004; 492-501.
33. Becker D, Strobel D, Bernatik T, et al. Echo-enhanced color and power Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001; 53: 784-789.
34. Brand B, Pfaff K, Binmoeller P, et al. Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000; 11: 1221-1227.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Pancreatic tumors: comparison of dual-phase helical CT and endoscopic sonography. Legmann P, 1998 [1].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

30 pazienti con sospetto tumore del pancreas sulla base di sintomi clinici, ecografia addominale, anomalie biologiche (colestasi o aumento enzimi pancreatici) sottoposti a EUS e TC elicoidale entro un periodo di 10 giorni e conferma diagnostica (chirurgia o biopsia) entro 30 giorni.

27 tumori del pancreas, 2 pancreatiti croniche, 1 pancreas normale, 18 tumori operabili.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT: CT elicoidale: CT-Twin; acquisizione di due immagini sequenziali dopo iniezione di 120 ml di mezzo di contrasto iodato. Prima acquisizione durante la fase iniziale arteriosa pancreatica, la seconda acquisizione durante la fase venosa portale e epatica.

EUS:GF-UM 20 7,5 e 12 MHz di frequenza

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica, biopsia e follow up per pazienti in operabili.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI

Verification bias: NO.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: SI: diagnosi effettuata dopo la lettura delle immagini da parte di 2 operatori per entrambi gli esami

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Diagnosi: sensibilità, specificità, accuratezza, VP, VP-

Stadiazione: accuratezza, sovrastadiazione, sottostadiazione

Operabilità: accuratezza.

Risultati**TC**diagnosi

Sensibilità: 92% (CI 95% 75-99)

Specificità 100% (CI95%: 29-100)

Accuratezza: 93% (CI95%:78-99)

VP+: 100% (CI95%:86-100)

VP-: 80% (CI95% :14-94)

Stadiazione T

Accuratezza: 86% (CI95%: 65-97)

Sottostadiati: 10% (CI95%:1-29)

Sovrastadiati: 5% (CI95% 0-22)

Stadiazione N:

Accuratezza: 77% (CI95%: 55-92)

Sottostadiati: 14% (CI95%:3-35)

Sovrastadiati: 10% (CI95% 1-29)

Operabilità:

accuratezza: 90% (CI95% 68-99)

Inoperabilità:

accuratezza: 100% (CI95% 59-100)

EUSdiagnosi

Sensibilità: 100% (CI 95% 87-100)

Specificità: 33% (CI95%: 1-99)

Accuratezza: 93% (CI95% 78-99)

VP+: 93% (CI95%:77-99)

VP-: 100%

Stadiazione T

Accuratezza: 90% (CI95%: 70-99)

Sottostadiati: 5% (CI95%:0-22)

Sovrastadiati: 5% (CI95% 0-22)

Stadiazione N

Accuratezza: 86% (CI95%: 65-97)

Sottostadiati: 10% (CI95%:1-29)

Sovrastadiati: 5% (CI95% 0-22)

Operabilità:

accuratezza: 90% (CI95% 68-99)

Inoperabilità:

accuratezza: 86% (CI95% 42-99)

Conclusioni e note

EUS e CT elicoidale a due fasi sono sostanzialmente equivalenti nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del pancreas, anche per tumori di piccole dimensioni. In tumori < 15mm la sensibilità è del 100% (6/6) per EUS e del 67% per CT ma la differenza non è statisticamente significativa. CT elicoidale è meno invasiva e non necessita la sedazione ed il monitoraggio continuo della frequenza cardiaca e della saturazione di ossigeno.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumours. Midwinter MJ, 1999 [2].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

48 pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas potenzialmente operabile.

34 pazienti operati: 24 con adenocarcinoma del pancreas, 6 con carcinoma dell'ampolla, 2 cistoadenoma sieroso, 2 pancreatite cronica.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT: acquisizione di due immagini sequenziali dopo iniezione di 500 ml di mezzo di contrasto iodato. Prima acquisizione durante la fase iniziale arteriosa, la seconda acquisizione durante la fase venosa portale.

EUS:GF-UM 20 7,5 e 12 MHz di frequenza

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI

Verification bias: SI.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Diagnosi, coinvolgimento vena mesenterica superiore e vena porta; coinvolgimento arteria mesenterica superiore, coinvolgimento linfonodi: sensibilità, specificità.

Risultati

Diagnosi:

CT: 26/34 tumori individuati (76,5%); dei 8 tumori non individuati, 6 operabili: 3 tumori ampollari con dimensioni medie 12 mm, 3 carcinoma dei dotti con dimensioni medie 22 mm.

EUS: 33/34 tumori individuati (97%); non individuato un adenocarcinoma dei dotti operabile con dimensioni 15 mm

Coinvolgimento vena mesenterica superiore e vena porta: valutati chirurgicamente 30 pazienti

CT	EUS
sensibilità: 56%	sensibilità: 81%
specificità: 100%	specificità: 86%
VP+: 100%	VP+: 87%
VP-: 67%	VP-: 80%

Coinvolgimento arteria mesenterica superiore: valutati chirurgicamente 21 pazienti

CT	EUS
sensibilità: 50%	sensibilità: 17%
specificità: 100%	specificità: 67%
VP+: 100%	VP+: 17%
VP-: 83%	VP-: 67%

Coinvolgimento linfonodi: valutati chirurgicamente 23 pazienti

CT	EUS
sensibilità: 33%	sensibilità: 44%
specificità: 86%	specificità: 93%
VP+: 60%	VP+: 80%
VP-: 67%	VP-: 72%

Conclusioni e note

EUS risulta superiore a CT spirale nella individuazione di tumori di piccole dimensioni.

Sensibilità e specificità di EUS e CT sono equivalenti nell'individuazione del coinvolgimento della vena mesenterica superiore e vena porta e dei linfonodi. Il coinvolgimento dell'arteria mesenterica superiore è meno valutabile da EUS a causa della distanza dal trasduttore e delle dimensioni del tumore. I risultati possono essere distorti dal verification bias: considerati solo i dati dei pazienti operati.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

EUS, PET and CT scanning for evaluation of pancreatic adenocarcinoma. Mertz HR, 2000 [3].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi nella diagnosi e nella stadiazione dei tumori del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

35 pazienti con tumore del pancreas operabile.

31 adenocarcinomi, 4 pancreatiti croniche.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT: acquisizione di due immagini sequenziali dopo iniezione di mezzo di contrasto iodato. Prima acquisizione durante la fase iniziale arteriosa, la seconda acquisizione durante la fase venosa portale.

EUS: lineare GF 32UA

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica, citologia con FNA, follow up a 12 mesi.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON CHIARO

Verification bias: NO.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: SI: 257 esami all'inizio dello studio e 657 alla fine

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO.

Misure di risultato

Diagnosi, : sensibilità

Coinvolgimento vena mesenterica superiore e vena porta: sensibilità;

RisultatiDiagnosi:

CT: 16/31 tumori individuati (53%);

EUS: 29/31(93%) tumori individuati. I tumori individuati da CT sono più grandi di quelli individuati da EUS (3,3 vs 2,4 cm)

Coinvolgimento vena mesenterica superiore e vena porta: valutati chirurgicamente 16 pazienti

CT . sensibilità: 50% (3/6)

EUS: 100% (6/6).

Conclusioni e note

EUS risulta superiore a CT spirale nella individuazione dei tumori (sensibilità). Non si possono trarre conclusioni sulla specificità a causa del numero troppo esiguo di casi di pancreatite cronica. EUS risulta superiore a TC anche nella individuazione del coinvolgimento vascolare. Secondo gli autori TC e EUS vanno considerati esami complementari nella valutazione del carcinoma del pancreas.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Evaluation of various imaging methods in the differential diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Yamao K, 2001 [4].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi nella diagnosi differenziale dei diversi tipi di IPMT (lesioni non neoplastiche, neoplastiche non invasive, lesioni neoplastiche invasive).

Caratteristiche pazienti/patologia

49 pazienti con IPMT sottoposti a intervento chirurgico.
7 iperplasia, 23 adenomi, 7 carcinomi non invasivi, 12 carcinomi invasivi

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT elicoidale.
EUS: GF UM 240, 7,5 e 12 MHz di frequenza
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica,

Criteri di classificazione e stadiazione

criteri per diagnosi differenziale con EUS e TC:
lesione non neoplastica (iperplasia): mancanza di assottigliamento delle parete o di nodulo.
lesione neoplastica non invasiva: presenza di nodulo o di assottigliamento della parete.
lesione invasiva: massa con aspetto eterogeneo o interruzione della parete, fistola, coinvolgimento linfonodale.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO
Verification bias: NO.
Caratteristiche pazienti descritte: NO
Descrizione modalità esecuzione esami: NO
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Diagnosi: sensibilità
Diagnosi differenziale fra lesione neoplastica e non neoplastica: sensibilità, specificità, accuratezza;
diagnosi differenziale fra lesione invasiva e non invasiva: sensibilità, specificità, accuratezza.

Risultati

Diagnosi:

CT: 48/49 tumori individuati (98%) EUS: 48/49(98%) tumori individuati

Diagnosi differenziale lesioni neoplastiche/non neoplastiche

CT		EUS	
sensibilità:	15/42 (36%)	sensibilità:	37/41 (90%)
specificità:	6/6 (100%)	specificità:	5/7 (71%)
accuratezza:	21/48 (44%)	accuratezza:	42/48 (88%)

Diagnosi differenziale lesioni invasive/non invasive:

CT		EUS	
sensibilità:	4/12 (33%)	sensibilità:	6/11 (55%)
specificità:	36/36 (100%)	specificità:	36/37 (97%)
accuratezza:	40/48 (83%)	accuratezza:	42/48 (88%).

Conclusioni e note

EUS e CT risultano equivalenti nella individuazione di IPMT. Nella individuazione di lesioni neoplastiche vs lesioni non neoplastiche, EUS risulta avere sensibilità molto superiore a CT, la specificità è inferiore a CT e la accuratezza complessiva è maggiore.

EUS ha maggiore sensibilità di CT nella individuazione di lesioni invasive.

In conclusione gli autori affermano che EUS è uno strumento utile per differenziare i diversi tipi di IPMT.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Defining a role for endoscopic ultrasound in staging perampullary tumors. Shoup M, 2000 [5].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi nella diagnosi dei tumori periampollari.

Caratteristiche pazienti/patologia

37 pazienti operati per tumore periampollare.
34 carcinomi, di cui 27 pancreatici, 6 ampollari, 1 del dotto biliare.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT elicoidale o assiale
EUS: Olympus UM 30, 7,5 e 12 MHz di frequenza
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica,

Criteri di classificazione e stadiazione

criteri per diagnosi differenziale con EUS e TC:
lesione non neoplastica (iperplasia): mancanza di assottigliamento delle parete o di nodulo
lesione neoplastica non invasiva: presenza di nodulo o di assottigliamento della parete
lesione invasiva: massa con aspetto eterogeneo o interruzione della parete, fistola, coinvolgimento linfonodale.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI
Verification bias: NO.
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Diagnosi: sensibilità, specificità, VP+, VP-
Stadiazione linfonodi: sensibilità, specificità, VP+, VP-
Individuazione invasione vascolare: sensibilità, specificità, VP+, VP-

RisultatiDiagnosi:

CT:	EUS
sensibilità: 28/34 (82%)	sensibilità: 33/34 (97%)
specificità: 2/3 (66%)	specificità: 1/3 (33%)
VP+: 97%	VP+: 94%
VP-: 25%;	VP-: 50%;

Sensibilità in funzione delle dimensione del tumore

CT:	EUS
≥ 2cm 21/24 (87.5%)	≥ 2cm 24/24 (100%)
< 2 cm: 7/10 (70%)	< 2 cm: 9/10(90%)

Metastasi linfonodali

CT:	EUS
sensibilità: 8/19 (42%)	sensibilità: 4/19 (21%)
specificità: 11/15 (73%)	specificità: 12/15 (80%)
VP+: 67%	VP+: 57%
VP-: 50%;	VP-: 44%;

Invasione vascolare

CT:	EUS
sensibilità: 4/5 (80%)	sensibilità: 1/5 (20%)
specificità: 27/32 (87%)	specificità: 32/32 (100%)
VP+: 44%	VP+: 100%
VP-: 96%	VP-: 89%

Conclusioni e note

EUS risulta superiore a TC nella individuazione dei tumori, soprattutto quelli di piccole dimensioni.

CT risulta superiore nella individuazione di metastasi linfonodali e invasione vascolare.

Sulla base dei risultati gli autori suggeriscono di utilizzare TC come procedura iniziale di scelta. Se con TC non si evidenziano tumori nonostante la presenza di sintomatologia, utilizzare EUS per individuare eventuali tumori di piccole dimensioni.

I risultati di questo studio sono comunque di utilità limitata in quanto i dati della TC sono relativi sia a TC spirale che a TC assiale, le quali hanno accuratezza diversa.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

The accuracy of EUS and helical CT in the assessment of vascular invasion by peripapillary malignancy. Tierney WM. 2001 [6].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi nella definizione della invasione vascolare dei tumori peripapillari.

Caratteristiche pazienti/patologia

47 pazienti con diagnosi di adenocarcinoma del pancreas o della papilla maggiore, senza metastasi individuate clinicamente o con TC.

38 adenocarcinomi del pancreas, 9 adenocarcinomi della papilla.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT elicoidale

EUS: Olympus UM 20,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica per 24 pazienti, gli altri non ulteriormente valutati.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione T.

Invasione della vena mesenterica superiore, arteria mesenterica superiore, asse celiaco.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI

Verification bias: SI.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Individuazione invasione vascolare: sensibilità

Risultati

Di 47 pazienti, 18 non operati: 10 per individuazione invasione vascolare con CT e EUS, 2 solo con EUS e RM, 8 per rifiuto del paziente o comorbidità. 29 sottoposti a esplorazione chirurgica, di cui 5 non sottoposti a resezione e determinazione istologica invasione vascolare per metastasi regionali o distanti non viste con CT. Di questi 5 EUS ha visto invasione vascolare in 4, CT in 2. 24 pazienti sottoposti a esplorazione chirurgica completa. 9 avevano invasione vascolare. EUS ha predetto invasione vascolare in 6 dei 9 (SENS:67%), TC in 3 dei 9 (SENS 33).

Conclusioni e note

EUS sembra superiore a TC nella individuazione della invasione vascolare.

I risultati di questo studio non possono essere considerati validi a causa dell'enorme verification bias: non ci sono dati sul follow up. Inoltre non ci sono dati sulla specificità.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Is a preoperative multidagnostic approach to predict surgical respectability of periampullary tumors still effective? Schwarz M, 2001 [7].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi e MRI nella diagnosi, stadiazione e individuazione della invasione vascolare dei tumori del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

95 pazienti con diagnosi di tumore periampollare giudicati operabili (senza metastasi a distanza).
44 malattia benigna, 1 pancreatite cronica, 50 carcinomi.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT elicoidale
EUS: GF-UM 20 Olympus, 7,5 e 12 MHz di frequenza
MRI
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica per 85, biopsia laparoscopica per 9 pazienti non operabili, follow up di 1 anno per un paziente con pancreatite cronica.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione T, N.
Invasione della vena mesenterica superiore, arteria mesenterica superiore, asse celiaco.

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI
Verification bias: NO.
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Diagnosi: sensibilità, specificità, accuratezza
Sensibilità diagnostica per tumori <2cm
individuazione invasione vascolare: sensibilità, specificità, accuratezza
Non operabilità locale (tumore extrapancreatico e invasione vascolare): sensibilità, specificità, accuratezza

Risultati

Diagnosi di malignità:

CT	MRI:	EUS:
Sensibilità: 88%	Sensibilità: 67%	Sensibilità: 78%
Specificità: 76%	Specificità: 84%	Specificità: 93%
Accuratezza: 83%	Accuratezza: 76%	Accuratezza: 85%

Diagnosi di tumore < 2 cm (su 50 pazienti con tumore maligno)

CT	MRI:	EUS:
Sensibilità: 60%	Sensibilità: 33%	Sensibilità: 100%

Invasione vascolare venosa:

CT	MRI:	EUS:
Sensibilità: 64%	Sensibilità: 88%	Sensibilità: 50%
Specificità: 50%	Specificità: 83%	Specificità: 100%
Accuratezza: 56%	Accuratezza: 85%	Accuratezza: 82%

Non operabilità locale (tumore extrapancreatico e invasione vascolare):

CT	MRI:	EUS:
Sensibilità: 89	Sensibilità: 64%	Sensibilità: 39%
Specificità: 91%	Specificità: 96%	Specificità: 100%
Accuratezza: 90%	Accuratezza: 92%	Accuratezza: 93%

Conclusioni e note

CT e EUS hanno elevata sensibilità nella individuazione dei tumori. Per tumori di piccole dimensioni EUS è più sensibile.

EUS non è in grado di visualizzare metastasi a distanza e la invasione vascolare arteriosa.

Gli autori suggeriscono come percorso diagnostico la effettuazione in prima istanza di TC elicoidale in quanto consente di individuare le invasioni extrapancreatiche. Se il tumore risulta operabile MRI può dare ulteriori informazioni sulla invasione vascolare. Se TC non evidenzia il tumore a dispetto della sintomatologia, effettuare EUS per evidenziare tumori di piccole dimensioni.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Preoperative staging and tumor resectability assessment of pancreatic cancer: prospective study comparing endoscopic ultrasonography, helical computed tomography, magnetic resonance imaging and angiography. Soriano A, 2004 [32].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC elicoidale a due fasi e MRI nella stadiazione, individuazione della invasione vascolare e operabilità dei tumori del pancreas.
Confrontare l'accuratezza nella valutazione della operabilità di diverse strategie diagnostiche che utilizzano la combinazione di più strumenti.

Caratteristiche pazienti/patologia

62 pazienti con sospetto di tumore pancreatico sulla base dei sintomi o di immagini ecografiche.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

CT elicoidale
EUS: GF-UM 20 Olympus, 7,5 e 12 MHz di frequenza
MRI
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione T,N,M
Invasione vascolare.
Criteri di non operabilità: se almeno una delle seguenti:
metastasi a distanza
invasione del tronco celiaco, arteria epatica o arteria mesenterica superiore
invasione della vena porta o della vena mesenterica.

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI
Verification bias: NO.
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO.

Misure di risultato

Stadiazione: accuratezza, sottostadiazione, sovrastadiazione
Individuazione invasione vascolare: sensibilità, specificità, accuratezza
Operabilità: sensibilità, specificità, accuratezza
Diversi percorsi diagnostici: sensibilità, specificità, accuratezza

Risultati

Stadiazione T,N,M:

CT	MRI:	EUS:
Accuratezza: 46%	Accuratezza: 46%	Accuratezza: 40%
Sovrastadiati: 8%	Sovrastadiati: 8%	Sovrastadiati: 5%
Sottostadiati: 46%	Sottostadiati: 46%	Sottostadiati: 56%

Invasione vascolare:

CT	MRI:	EUS:
Sensibilità: 67%	Sensibilità: 59%	Sensibilità: 42%
Specificità: 94%	Specificità: 84%	Specificità: 97%
Accuratezza: 89%	Accuratezza: 72%	Accuratezza: 89%

Operabilità:

CT

Sensibilità: 67%

Specificità: 97%

Accuratezza: 83%

MRI:

Sensibilità: 57%

Specificità: 90%

Accuratezza: 75%

EUS:

Sensibilità: 23%

Specificità: 100%

Accuratezza: 67%

CT+EUS a tutti i pazienti:

Sensibilità: 71%

Specificità: 97%

Accuratezza: 87%

CT a tutti i pazienti, EUS solo a quelli
risultati operabili a CT

Sensibilità: 97%

Specificità: 81%

Accuratezza: 87%

EUS a tutti i pazienti, CT solo a quelli
risultati operabili a EUS

Sensibilità: 63%

Specificità: 96%

Accuratezza: 87%

Conclusioni e note

CT da sola ha la accuratezza più elevata nella valutazione della invasione vascolare, della operabilità ed è la metodica migliore nell'evidenziare le metastasi a distanza

EUS non è in grado di visualizzare metastasi a distanza.

Gli autori, sulla base della costruzione di alberi decisionali, suggeriscono come percorso diagnostico la effettuazione in prima istanza di TC elicoidale in quanto consente di individuare le invasioni extrapancreatiche. Se il tumore risulta operabile effettuare EUS come esame di conferma..

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Comparison of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis. Fritscher-Ravens A, 2002 [8].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS-FNA nella diagnosi di lesioni pancreatiche focali in pazienti con pancreas normale e in pazienti con pancreatite cronica.

Caratteristiche pazienti/patologia

200 pazienti con elevato sospetto clinico di cancro del pancreas.

130 pazienti con pancreas normale al di fuori della lesione focale; 70 pazienti con pancreatite cronica (storia clinica di pancreatite cronica, cambiamenti caratteristici a ERCP, seguiti in un clinica specializzata in pancreatite cronica per almeno un anno).

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS lineare (Olympus GIF-UC 30P a 7,5 MHz di frequenza)

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 82 pazienti, 9 reperto autoptico, 9 batteriologia, 83 follow up fino a due anni.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico:

Classificazione di Papanicolau modificata:

benigne: classe I, II, III

atipiche: classe III, IV

sospetto: classe IV,

maligne: classe V.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS-FNA, non per chirurgia ma sarebbe impossibile.

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citologo non presente durante l'esecuzione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS e SPEC: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza

VP+ e VP-

Considerate positive sia le lesioni maligne che quelle sospette.

RisultatiPazienti con pancreas normale

91 tumori maligni, 12 lesioni borderline, 27 lesioni benigne al reference standard

Sensibilità: 89% (CI 95%: 81,7 - 94,6)

Specificità: 100% (87,2-100)

Accuratezza: 91,5 (25,1-95,7)

VP+: 91,5% (96,1-100)

VP-: 71% (56,9-86,6)

Pazienti con pancreatite cronica

13 tumori maligni, di cui solo 7 individuati da EUS-FNA

Sensibilità: 53,5% (CI 95%: 25,1 - 80,8)

Specificità: 100% (93,7-100)

Accuratezza: 91,4 (82,3-96,8)

VP+: 91,4% (59-100)

VP-: 90,5% (80,4-96,4).

Conclusioni e note

EUS -FNA risulta essere un utile strumento diagnostico in pazienti con lesioni focali all'interno di un pancreas normale. EUS-FNA ha consentito di modificare il programma terapeutico prestabilito nel 44% dei pazienti (12 pazienti con lesioni borderline hanno ricevuto chirurgia conservativa, 15 pazienti con metastasi di tumori extra-pancreatici non hanno effettuato intervento; 34 pazienti non operati perché EUS-FNA ha evidenziato metastasi linfonodali o epatiche; 11 pazienti non operati perché con lesioni non neoplastiche.)

Viceversa la presenza di sottostante pancreatite cronica limita notevolmente la capacità di EUS di individuare possibili lesioni neoplastiche. La sensibilità in questi pazienti è inaccettabilmente bassa. L'esame non andrebbe eseguito in questi pazienti.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. Williams DB, 1999 [9].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS-FNA nella diagnosi di tumori solidi maligni all'interno e all'esterno del tratto gastrointestinale.

Riportati solo i dati relativi al pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

144 pazienti con sospetto tumore del pancreas.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS lineare FG-32UA Pentax

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico; follow up per almeno 6 mesi: considerato positivo se c'è risposta alla chemioterapia o progressione clinica, negativo se c'è spontanea risoluzione o mancata progressione agli esami per immagini e benessere del paziente.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: cellule maligne, sospette, atipiche, benigne.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON CHIARO;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: NO

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citologo presente durante l'esame e comunica se il materiale prelevato è adeguato,

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza. Considerate positive sia le lesioni maligne che quelle sospette alla citologia.

Risultati

Sensibilità: 72%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 38%

Accuratezza: 76%.

Se considerate positive anche le lesioni atipiche:

Sensibilità: 82%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 51%

Accuratezza: 85%.

Conclusioni e note

Secondo gli autori, EUS-FNA come singola modalità diagnostica, è la migliore per fare diagnosi, stadiazione e aiutare a decidere l'iter terapeutico. L'accuratezza è equivalente per tumori di grandi e piccole dimensioni.

Resta il problema della sensibilità non elevata e del conseguente basso valore predittivo negativo legato al fatto che i tumori del pancreas sono spesso induriti, accompagnati da infiammazione e difficili da penetrare con l'ago.

Gli autori suggeriscono che sia sempre presente il citologo durante l'aspirazione per verificare immediatamente l'adeguatezza del campione per aumentare il numero di esami con campioni adeguati e limitare il numero di punture.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Value of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of solid pancreatic masses. Voss M, 2000 [10].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS-FNAB nella diagnosi di tumore del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

99 pazienti con masse pancreatiche solide sottoposti a EUS-FNAB: prelievo di una porzione di tessuto per fare diagnosi istologica

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS-FNA:

Pentax FG 32 UA 120° scanner settoriale

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico: 25 pazienti, biopsia di altra sede del tumore: 2 pazienti, biopsia intraoperatoria: 2 pazienti; autopsia: 2 pazienti, follow up: 59 pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Adenocarcinomi, tumori neuroendocrini, vari tumori premaligni.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON CHIARO;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citologo non presente durante l'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

accuratezza.

Risultati

Esame completato con successo in 90 pazienti

Diagnosi di tumore del pancreas (esocrino e endocrino)

Sensibilità: 75%

Specificità: 87,5%

VP+: 98,4%

VP-: 25,6%

Accuratezza: 74%

Diagnosi di tumori esocrini:

Sensibilità: 81,6%

Specificità: 87,5%

VP+: 98,1%

VP-: 36,8%

Accuratezza: 74%

Diagnosi tumori neuroendocrini:

accuratezza: 47%

diagnosi differenziale fra adenocarcinoma e pancreatite cronica.

Sensibilità: 81,4%

Specificità: 87,5%

VP+: 98%

VP-: 38,9%.

Conclusioni e note

EUS-FNAB è una tecnica sicura ed accurata nella diagnosi di tumore del pancreas. L'accuratezza è maggiore per tumori esocrini che per tumori neuroendocrini.

L'accuratezza è simile per tumori di grandi e piccole dimensioni.

La sensibilità non è elevatissima e il VP- è basso.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal and solid tumors of the pancreas by EUS. Brandwein SL, 2001 [11].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS-FNA nella diagnosi di malignità nei tumori intraduttali papillari mucinosi, nei tumori cistici e nei tumori solidi.

Caratteristiche pazienti/patologia

96 pazienti operati per tumore del pancreas: 46 tumori solidi, 24 lesioni intraduttali, 24 lesioni cistiche.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: ecoendoscopia lineare Pentax

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: benigno, inconclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NO per chirurgia ma sarebbe impossibile. SI per EUS-FNA

Verification bias: NON CHIARO: analizzati retrospettivamente solo i dati dei pazienti operati. Non dicono nulla di eventuali pazienti valutati e non operati.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: NO

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità,

VP+, VP-

Accuratezza

I risultati in conclusivi considerati negativi.

Risultati

Lesioni solide:

Sensibilità: 22/37: 59,5%

Specificità: 6/6: 100%

VP+: 22/22: 100%

VP-: 6/21: 28,6%

Accuratezza: 28/43: 65% (3 pazienti con prelievo inadeguato)

Lesioni cistiche

Sensibilità: 3/6: 50%

Specificità: 20/20: 100%

VP+: 3/3: 100%

VP-: 20/23: 60%

Accuratezza: 23/26: 88,5%

Dotto pancreatico dilatato:

Sensibilità: 9/15: 60%

Specificità: 9/9: 100%

VP+: 9/9: 100%

VP-: 9/15: 60%

Accuratezza: 18/24: 75%.

Conclusioni e note

La sensibilità di EUS-FNA è risultata del 50-60%; di conseguenza anche il VP- non è elevato.

Si tratta di uno studio retrospettivo in cui sono stati analizzati i dati solo dei pazienti operati; non è specificato se ci sono stati eventuali pazienti valutati con EUS-FNA e non operati, né quale è stato il loro decorso clinico al follow up.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endosonography guided, fine needle aspiration cytology extending the indication for organ preserving pancreatic surgery. Fritscher-Ravens A, 2000 [12].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza di EUS-FNA nella diagnosi di malignità nelle lesioni pancreatiche focali, allo scopo di poter individuare pazienti per i quali è possibile un intervento chirurgico conservativo.

Caratteristiche pazienti/patologia

76 pazienti con lesioni pancreatiche focali; 31 lesioni benigne, 36 maligne, 9 borderline.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: Pentax FG34 UX, -Olympus GIF UC 30P

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 18 pazienti ; citologia da sola per 31 pazienti, secondo esame citologico in 3 pazienti, esame istologico post mortem in 4 pazienti, follow up di 9 mesi in 22 pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Classificazione di Papanicolau modificata:

classe V: maligno

classi III, IV: borderline

classe I, II: benigno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NO per chirurgia ma sarebbe impossibile; non specificato per il resto dei pazienti

Verification bias: SI; per 31 pazienti non c'è reference standard ma è considerata solo la citologia come diagnosi finale

Caratteristiche pazienti descritte: NO

Descrizione modalità esecuzione esami: NO

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza calcolata sia considerando solo i maligni come positivi, sia considerando anche i borderline come positivi.

Risultati

Considerando anche i borderline come positivi:

Sensibilità: 87%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 86%

Accuratezza: 93%

Considerando solo i maligni come positivi:

Sensibilità: 84%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 86%

Accuratezza: 92 %

10 pazienti con tumori con basso potenziale di malignità operati con chirurgia conservativa : EUS-FNA li aveva individuati tutti correttamente.

Conclusioni e note

I risultati di questi studio non possono essere considerati validi in quanto il reference standard è la citologia stessa per 31 pazienti (41%). Forse questo spiega gli ottimi risultati ottenuti. Se si considerano solo i 10 casi con tumori a basso potenziale di malignità sottoposti a chirurgia conservativa si può concludere che EUS-FNA è accurata ed è uno strumento utile per individuare questi casi. Non sono presentati però i dati di follow up di questi pazienti.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endosonography guided fine needle aspiration biopsy in the evaluation of pancreatic masses. Harewood GC, 2002 [13].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi di lesioni pancreatiche in pazienti con elevato sospetto clinico ma con biopsie sotto guida di CT o ERCP negative.

Caratteristiche pazienti/patologia

185 pazienti con elevato sospetto clinico di tumore maligno nonostante una precedente TC-FNA negativa in 62 pazienti o una precedente ERCP negativa in 91 pazienti.

Diagnosi finale: 164 lesioni maligne, 21 benigne.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: lineare GF-UC 30P, Olympus

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 42 pazienti, follow up >12 mesi per 143 pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: benigno, in conclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NO per chirurgia e follow up ma sarebbe impossibile

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

Accuratezza

Gli autori non includono i casi inconclusivi nel calcolo di sensibilità e specificità.

Risultati

Sensibilità: 154/164: 94% (CI 95%: 90-97)

Specificità: 15/21: 71% (48-89)

Accuratezza: 169/185: 92% (87-95).

Inserendo anche i casi inconclusivi e considerandoli come negativi:

Sensibilità: 154/164: 94%

Specificità: 21/21: 95%

Accuratezza: 174/185: 94%

Pazienti con CT-FNA negativa: (58)

Sensibilità: 45/50: 90%

Specificità: 4/8: 50%

Accuratezza: 49/58: 84%

Pazienti con campione di tessuto prelevato con ERCP negativo

Sensibilità: 31/33: 94%

Specificità: 2/3: 67%

Accuratezza: 33/36: 92%

Conclusioni e note

EUS-FNA risulta essere una procedura sicura e accurata per la diagnosi di malignità. I risultati non possono essere considerati come un confronto con TC e ERCP. La grossa differenza nella accuratezza non è attribuibile all'esame citologico che è stato fatto presso un centro specializzato da un patologo esperto; gli autori riconoscono che tale grossa differenza è probabilmente dovuta più alla differenza in esperienza e capacità fra l'operatore che ha eseguito la EUS-FNA e gli operatori meno esperti che hanno eseguito TC e ERCP in centri meno specializzati che alla differenza di performance dei test di per sé. Questo fatto limita l'utilità e la generalizzabilità dei risultati. Gli autori concludono che EUS-FNA è uno strumento accurato e utile ma non proponibile come strumento diagnostico di prima scelta a causa della esperienza e della attrezzatura necessaria, ma è indicato prima di eseguire una biopsia chirurgica.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration cytology of pancreatic carcinoma. Ylagan LR, 2002 [14].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi di carcinoma del pancreas in pazienti con masse solide o stenosi del dotto biliare pancreatico.

Caratteristiche pazienti/patologia

80 pazienti con sospetto adenocarcinoma duttale, 45 adenocarcinomi; 35 negativi.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: lineare GF-UC 30P, Olympus

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico per 34 pazienti, follow up 2-36 mesi per 46 pazienti.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: benigno, in conclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON CHIARO;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citopatologo presente durante l'effettuazione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Considerati positivi nel calcolo della sensibilità anche i casi sospetti.

Risultati

Sensibilità: 35/45: 78%

Specificità: 35/35: 100%

Accuratezza: 70/80: 87,5%

VP+: 35/35: 100%

VP-: 35/45: 78%.

Conclusioni e note

EUS-FNA risulta essere una procedura accurata per la diagnosi di malignità. Confrontando i dati di altri studi risulta che la sensibilità è maggiore quando vi è un citopatologo presente durante la effettuazione del prelievo che ne verifica la adeguatezza.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer. Raut CP, 2003 [15].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi di carcinoma del pancreas in pazienti con evidenza di massa pancreatica alla TC o di stenosi biliare maligna alla colangiografia percutanea o endoscopica.

Caratteristiche pazienti/patologia

233 pazienti con evidenza di massa pancreatica alla TC o di stenosi biliare maligna alla colangiografia percutanea o endoscopica.

216 adenocarcinoma, 15 malattia benigna, 2 persi al follow up.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: Pentax FG-36UX lineare, 7,5 e 12 MHz di frequenza

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o follow up di durata non specificata.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: benigno, in conclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON CHIARO;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Non chiaro se citopatologo presente durante l'effettuazione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Risultato inconclusivo a FNA considerato come negativo

Risultati

Sensibilità: 197/216: 91%

Specificità: 15/15 100%

VP+ 100%

VP- 56%

Pazienti con tumore operabile:

Sensibilità: 96/107: 90%

Pazienti con malattia localmente avanzata:

Sensibilità: 62/64: 97%

Pazienti con malattia metastatica:

Sensibilità: 39/45: 87%

Considerando come positivi anche i casi sospetti:

Sensibilità: 204/216: 94%

Specificità: 15/15: 100%

VP+: 100%

VP-: 44%

Conclusioni e note

EUS-FNA è una metodica sicura ed accurata per fare diagnosi di tumore maligno del pancreas. Se usata in combinazione con TC, consente una diagnosi e stadiazione accurata che evita la chirurgia a scopo diagnostico. Secondo gli autori i falsi negativi (9%) non costituiscono un limite in quanto in pazienti con storia clinica e immagini radiografiche suggestive di malignità un risultato negativo alla FNA non viene considerato comunque sufficiente per escludere la diagnosi di tumore maligno.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute 30 day complications. Eloubeidi MA, 2003 [22].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi di carcinoma del pancreas in pazienti con sospetto tumore pancreatico.

Caratteristiche pazienti/patologia

158 pazienti con sospetto tumore del pancreas.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: Olympus UC-30P lineare.

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o follow up di durata >di 6 mesi (range: 6-27 mesi), morte per tumore del pancreas.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: benigno, in conclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citopatologo presente durante l'effettuazione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Risultato in conclusivo a FNA considerato come positivo.

Risultati

Sensibilità: 117/121: 96,7%

Specificità: 33/34 97%

VP+: 117/118: 99%

VP-: 33/37: 89%

Accuratezza: 150/155: 96.8%

3 esami falliti

Considerando come positivi solo i casi sospetti:

Sensibilità: 107/121: 88%

Specificità: 34/34: 100%

VP+: 107/107: 100%

VP-: 14/48: 29%.

Conclusioni e note

EUS-FNA è una metodica con un elevata percentuale di successi. E' altamente accurata per fare diagnosi di tumore maligno del pancreas. Tutti i pazienti con lesioni atipiche o sospette hanno avuto la diagnosi finale di tumore maligno. La specificità è sempre molto elevata. La sensibilità e di conseguenza il valore predittivo negativo sono suscettibili al cambiamento del modo in cui vengono considerati i casi sospetti o atipici alla citologia. Considerare questi casi come positivi aumenta la sensibilità.

EUS-FNA va considerata l'esame di scelta per fare diagnosi definitiva in pazienti con sospetto tumore del pancreas.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. Afify AM, 2003 [24].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi di carcinoma del pancreas in pazienti con massa pancreaticata evidenziata con TC o ERCP o EUS.

Caratteristiche pazienti/patologia

69 pazienti con sospetto tumore del pancreas.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: FG32-UA Pentax,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o follow up.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico, benigno, in conclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citopatologo presente durante l'effettuazione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Risultato in conclusivo a FNA considerato come positivo.

Risultati

Sensibilità: 43/54: 80%

Specificità: 9/11: 82%

VP+: 43/54: 95%

VP-: 9/20: 45%

Accuratezza: 52/65: 80%

4 esami insoddisfacenti

considerando come positivi solo i casi sospetti:

Sensibilità: 39/54: 72%

Specificità: 11/11: 100%

VP+: 39/39: 100%

VP-: 15/26: 58%

Accuratezza: 50/65: 77%.

Conclusioni e note

EUS-FNA è una metodica con un elevata percentuale di successi. È accurata per fare diagnosi di tumore maligno del pancreas.

EUS-FNA va considerata l'esame di scelta per fare diagnosi definitiva in pazienti con sospetto tumore del pancreas in quanto evita di dover ricorrere alla chirurgia a scopo esplorativo. La presenza del citopatologo durante l'effettuazione dell'esame è altamente raccomandata in quanto consente di verificare immediatamente l'adeguatezza del prelievo, riducendo così sia il numero di passaggi sia la percentuale di esami con prelievi inadeguati.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Pancreatic Fine needle aspiration. A comparison of computed tomographic and endoscopic ultrasonographic guidance. Qian X, 2003 [25].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza della FNA sotto guida ecoendoscopica con FNA sotto guida di CT.

Caratteristiche pazienti/patologia

110 pazienti con sospetto tumore del pancreas.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Non specificato,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o follow up di 2 anni.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico, benigno, in conclusivo (atipico o sospetto di malignità), maligno.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: NO

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Risultato atipico a FNA considerato come negativo, risultato sospetto considerato positivo.

Risultati

Riportati solo i dati di EUS-FNA

Sensibilità: 13/31: 42%

Specificità: 15/15: 100%

VP+: 13/13: 100%

VP- 15/33: 45%

Accuratezza: 28/46: 61%

17 esami insoddisfacenti.

Conclusioni e note

Il Confronto fra i dati di accuratezza di FNA sotto guida ecoendoscopica e di FNA sotto guida di CT non si può considerare valido in quanto i due esami non sono stati effettuati dagli stessi pazienti. La sensibilità e il valore predittivo negativo bassi sono dovuti alla scelta di aver considerato i casi atipici alla citologia come negativi; la scelta degli autori è stata determinata dal fatto che nelle condizioni cliniche di routine non tutti i casi atipici vengono operati.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

The clinical utility of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration in the diagnosis and staging of pancreatic carcinoma. Chang KJ, 1997 [26].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi di carcinoma del pancreas in pazienti con massa pancreatica evidenziata con TC o ERCP o EUS.

Caratteristiche pazienti/patologia

44 pazienti con sospetto tumore del pancreas.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: FG32-UA Pentax,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o follow up (medio: 14,5 mesi)

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: benigno, maligno, insoddisfacente.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: sì per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile;

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citopatologo presente durante l'effettuazione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: NO

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Non specificato se ci sono stati risultati inconclusivi o sospetti, né come stati eventualmente considerati per il calcolo di Sensibilità e Specificità.

Risultati

Sensibilità: 92%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 75%

Accuratezza: 95%

3 esami insoddisfacenti.

Conclusioni e note

EUS-FNA è una metodica sicura ed accurata per fare diagnosi di tumore del pancreas, in particolare quando la CT non evidenzia lesioni focali.

EUS FNA ha evitato il ricorso alla chirurgia nel 27% dei pazienti con risultato positivo e in 5 pazienti con risultato negativo. Nel 57% dei pazienti il risultato positivo ha evitato il ricorso ad altri esami. La presenza del citopatologo durante l'effettuazione dell'esame è altamente raccomandata in quanto consente di verificare immediatamente l'adeguatezza del prelievo, riducendo così sia il numero di passaggi sia la percentuale di esami con prelievi inadeguati.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided, 18 gauge, fine needle aspiration biopsy of the pancreas using a 2.8 mm channel convex array echoendoscope. Binmoeller KF. 1998 [27].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza della FNA sotto guida ecoendoscopica nella diagnosi del carcinoma pancreatico.

Caratteristiche pazienti/patologia

45 pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas (sulla base di precedente EUS e storia clinica).

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS convesso GF-UC30P,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico, autopsia o follow up di almeno 6 mesi.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico, benigno, infiammatorio sospetto di malignità, maligno.

Esame istologico del materiale prelevato con FNA: benigno, infiammatorio, maligno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citopatologo non presente durante l'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: NO

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Non riferiscono come sono stati considerati i risultati atipici o sospetti.

Risultati

Esame citologico

Sensibilità: 53%

Esame istologico:

Sensibilità: 70%

Esame citologico e istologico insieme

Sensibilità: 76%

Specificità: 100%

VP+: 100%

VP-: 87.5%

Accuratezza: 91%

Esami insoddisfacenti: 5 pazienti.

Conclusioni e note

L'esame istologico sul materiale prelevato va considerato come esame complementare all'esame citologico, che andrebbe comunque eseguito. L'istologia può fornire ulteriori informazioni quando l'esame citologico da un risultato sospetto.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography. Gress FG. 1997 [28].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza della FNA sotto guida ecoendoscopica nella diagnosi del carcinoma pancreatico.

Caratteristiche pazienti/patologia

121 pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas (sulla base di precedente EUS, TC e storia clinica).

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS radiale GF-UM20, o lineare FG 32UA Pentax,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico, autopsia o follow up.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico (prelievo inadeguato) benigno, maligno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Citopatologo presente durante l'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: NO

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-.

Non riferiscono se ci sono stati né come sono stati considerati i risultati atipici o sospetti.

Risultati

Sensibilità: 45/51: 88%

Specificità: 59/59: 100%

Accuratezza: 104/110: 94.5%

Esami non diagnostici: 11 pazienti.

Conclusioni e note

EUS FNA è una procedura sicura ed accurata per ottenere conferma della presenza di una massa, ottenere diagnosi tissutale e valutare resecabilità.

Dei 6 pazienti falsi negativi, 3 avevano una diagnosi citologica di pancreatite cronica e alla chirurgia si è evidenziato un adenocarcinoma nell'ambito di una pancreatite cronica. EUS FNA non è affidabile per fare diagnosi di tumore in soggetti con pancreatite cronica.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy of suspected pancreatic cancer. Gress, 2001 [29].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza della FNA sotto guida ecoendoscopica nella diagnosi del carcinoma pancreatico in soggetti con sospetto clinico di tumore del pancreas ma risultati negativi alla biopsia guidata da TC o risultati citologici negativi al prelievo con ERCP.

Caratteristiche pazienti/patologia

102 pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas ma risultati negativi alla biopsia guidata da TC o risultati citologici negativi al prelievo con ERCP.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS radiale EUM20, o lineare FG 32UA Pentax,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico, autopsia o follow up (mediana 24 mesi)

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico (prelievo inadeguato) benigno, maligno.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Non specificato se citopatologo presente durante l'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: NO

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Non riferiscono come sono stati considerati i risultati atipici o sospetti.

Risultati

Sensibilità: 57/60: 95%

Specificità: 34/34: 100%

Accuratezza: 91/94: 97%

Esami non diagnostici: 8 pazienti.

Conclusioni e note

EUS FNA è una procedura sicura ed accurata come secondo approccio diagnostico quando la biopsia sotto guida CT e ERCP sono negative pur in presenza di sintomi.

I 3 pazienti falsi negativi, avevano una diagnosi citologica di pancreatite cronica e alla chirurgia si è evidenziato un adenocarcinoma nell'ambito di una pancreatite cronica. EUS FNA non è affidabile per fare diagnosi di tumore in soggetti con pancreatite cronica.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endosonography guided fine needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. Wiersema MJ, 1997 [30].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza della FNA sotto guida ecoendoscopica nella diagnosi del carcinoma pancreatico in soggetti con sospetto clinico di tumore del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

124 pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas ma risultati negativi alla biopsia guidata da TC o risultati citologici negativi al prelievo con ERCP.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS lineare FG 32UA o FG 36UX Pentax,
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico, autopsia o follow up (mediana 24 mesi).

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico (prelievo inadeguato) benigno, maligno, atipico, sospetto.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI
citopatologo presente durante l'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: NO

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

I casi sospetti e atipici considerati come positivi.

Risultati

Sensibilità: 84/89: 94%

Specificità: 30/31: 97%

Accuratezza: 114/120: 95%

Esami non diagnostici: 4 pazienti

Considerando positivi solo i sospetti:

Sensibilità: 81/89: 91%

Specificità: 31/31: 100%

Accuratezza: 112/120: 93%.

Conclusioni e note

EUS FNA è una procedura sicura ed accurata. studio multicentrico realizzato presso 4 centri; in due il citopatologo era presente durante l'esame, in due centri non era presente. L'analisi separata dei dati per i singoli centri evidenzia che la presenza del citopatologo non influenza i dati di accuratezza.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration of malignant pancreatic lesions. Bhutani MS. 1997 [31].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza della FNA sotto guida ecoendoscopica nella diagnosi del carcinoma pancreatico in soggetti con sospetto clinico di tumore del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

47 pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS lineare FG 32UA Pentax,

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico dei soggetti negativi alla citologia. Non specificato l'ulteriore iter terapeutico dei positivi alla citologia.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: non diagnostico (prelievo inadeguato), benigno, maligno, sospetto, atipico.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: si per EUS no per chirurgia ma sarebbe impossibile

Verification bias: probabile: operati solo i casi sospetti. Non riferiscono se vi è stato follow up dei negativi e positivi alla citologia.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI
citopatologo presente durante l'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: NO

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: in parte.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

I casi sospetti e atipici considerati come positivi.

Risultati

Sensibilità: 37/41: 90%

Specificità: 5/5: 100%

Accuratezza: 41/47: 87%

Esami non diagnostici: nessuno

Tutti i casi sospetti o atipici sono risultati positivi alla chirurgia.

Conclusioni e note

EUS FNA è una procedura sicura ed accurata. Gli autori sottolineano che i casi atipici e sospetti alla citologia sono poi risultati tutti positivi alla chirurgia.

Secondo gli autori, nelle lesioni non operabili EUS FNA è uno strumento utile per confermare la diagnosi. L'utilità di EUS FNA in lesioni operabili è discutibile, in quanto questi pazienti verranno operati anche se EUS FNA è negativa.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Performance of endosonography guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. Frossard JL, 2003 [23].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS FNA nella diagnosi delle lesioni cistiche del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

67 pazienti con lesioni cistiche del pancreas evidenziate con ecografia o CT sottoposti a EUS FNA e successivamente sottoposti a intervento chirurgico.

Altri 60 pazienti sottoposti a EUS non operati non ulteriormente considerati.

Operati i pazienti con tumore mucinoso intrapapillare, cistoadenoma mucinoso, tumore endocrino cistico, tumore solido pseudopapillare, cistoadenocarcinoma a EUS FNA.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS FNA: ecoendoscopia lineare GFUC-30P

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o diagnosi post mortem.

Criteri di classificazione e stadiazione

Esame citologico: tumore mucinoso intrapapillare, cistadenoma mucinoso, tumore endocrino cistico, tumore solido pseudopapillare, cistoadenocarcinoma, pseudocisti, cistoadenoma sieroso.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS-FNA

Verification bias: SI

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Non chiaro se citopatologo presente durante l'effettuazione dell'esame

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP-

Risultati

Pazienti che necessitano di intervento chirurgico

Sensibilità: 97%

Specificità: 100%

VP+ 100%

VP-: 95%

Conclusioni e note

Secondo gli autori EUS-FNA è una metodica sicura e promettente per fare diagnosi nelle lesioni cistiche del pancreas.

I risultati di questo studio non possono essere considerati validi in quanto distorti da verification bias: i soggetti non operati non sono stati seguiti con follow up e non sono stati considerati nell'analisi. I dati relativi ai veri negativi e i falsi negativi potrebbero perciò essere distorti. Questa distorsione può comportare una sovrastima della sensibilità e una sottostima della specificità.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Echo enhanced color and power Doppler EUS for the discrimination between focal pancreatitis and pancreatic carcinoma. Becker D. [33].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS con utilizzo di mezzo di contrasto iniettato endovena per fare diagnosi differenziale fra pancreatite cronica e carcinoma del pancreas basandosi sulle caratteristiche della perfusione ematiche della massa.

Caratteristiche pazienti/patologia

23 pazienti con sospetto tumore del pancreas sulla base della sintomatologia clinica e di precedente ecografia addominale o di CT.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS lineare FG 32UA Pentax. Con possibilità di aumentare il contrasto mediante modalità Doppler e di potenza. Mezzo di contrasto acustico che aumenta gli echi FS069

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico o follow up per almeno 6 mesi.

Criteri di classificazione e stadiazione

Lesione iperperfusa rispetto al tessuto circostante considerata una lesione infiammatoria; lesione ipoperfusa considerata lesione neoplastica.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS-

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP.

Risultati

Sensibilità: 15/16: 94%

Specificità: 7/7: 100%

VP+ 100%

VP-: 88%.

Conclusioni e note

Secondo gli autori questa metodica è accurata e promettente nel differenziare fra tumore del pancreas e pancreatite cronica. Non è possibile però trarre conclusioni definitive a causa del piccolo numero di pazienti inclusi nello studio e dalla mancanza di altri studi pubblicati che valutino l'accuratezza della stessa metodica.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endoscopic ultrasound for differential diagnosis of focal pancreatic lesions, confirmed by surgery. Brand B, 2000 [34].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS per fare diagnosi differenziale delle lesioni focali del pancreas e in particolare fra pancreatite cronica e carcinoma del pancreas.

Caratteristiche pazienti/patologia

115 pazienti con sospetto lesioni focali del pancreas sulla base della sintomatologia clinica e di precedente ecografia addominale, di CTo ERCP.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS radiale Gf UM3, GF UM20, GF UM 200 Olympus.

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Criteri morfologici endosonografici:

Pancreatite cronica: aumento delle lobulazioni, calcificazioni e/o alterazioni dei dotti.

Tumore maligno: bordi irregolari, ecostruttura non omogenea, perdita dell'interfaccia vascolare o invasione dei vasi.

Adenoma ampollare: bordi ben definiti, non segni di infiltrazione.

Cistoadenoma: cisti complesse con pareti spesse.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS-

Verification bias: SI: considerati solo i soggetti operati.

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità

Specificità

VP+, VP.

Risultati

Differenziazione fra lesioni maligne e benigne

Sensibilità nella individuazione di tumore pancreatico: 95%

Specificità: 53%

VP+: 83%

VP-: 82%

Accuratezza: 83%

La bassa specificità è quasi tutta dovuta a errate classificazione di pancreatiti croniche classificate come tumore maligno del pancreas (13 casi).

Differenziazione fra pancreatite cronica e lesione maligne

Sensibilità nella individuazione di tumore pancreatico: 66/70: 94%

Specificità: 11/24: 46%

VP+: 83%

VP-: 73%

Accuratezza: 77/94: 82%

FP: 13

FN: 4.

Conclusioni e note

Gli autori concludono che EUS è accurata nel differenziare le lesioni maligne da quelle benigne, mentre è carente nella individuazione dei diversi tipi di lesioni pancreatiche. Resta problematica la differenziazione fra pancreatite cronica e tumore maligno, soprattutto quando il tumore compare nel contesto di una pancreatite diffusa.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Impact of endoscopic ultrasound on the management and outcome of pancreatic carcinoma. Erickson RA, 2000 [16].

Obiettivo dello studio

Valutare l'impatto dell'utilizzo di EUS e EUS -FNA sulla sopravvivenza confrontando i dati prima della introduzione di questo strumento e dopo presso uno stesso ospedale.

Caratteristiche pazienti/patologia

Pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas sottoposti a TC e TC-FNA dal gennaio 1993 al maggio 1995
 Pazienti con sospetto clinico di tumore del pancreas sottoposti a EUS e EUS-FNA dal maggio 1995 al dicembre 1997 presso lo stesso ospedale.
 52 carcinomi diagnosticati nel primo periodo e 84 nel secondo periodo.

Tipo di ecoendoscopia

Non specificato

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.
 Caratteristiche pazienti descritte: NO
 Modalità reclutamento pazienti: descritto
 Durata follow up: 3 anni
 Persi la follow up: NON SPECIFICATO
 Aggiustamento per fattori prognostici: NO
 Precisione della stima: NO.

Misure di risultato

N. di tumori diagnosticati;
 sopravvivenza.

Risultati

N. di tumori diagnosticati:

TC: 52

EUS: 84

Tumori in stadio I-III:

TC: 33%

EUS: 54%

Sopravvivenza mediana:

pazienti senza metastasi epatiche:

CT: 102 gg

EUS: 205 gg P: <0.02

Sopravvivenza mediana pazienti con metastasi:

CT: 82 gg

EUS: 52 gg P: NS.

Conclusioni e note

Il dato relativo all'aumento del numero di tumori diagnosticati è privo di validità in quanto non è precisato il denominatore, cioè il numero di pazienti che si è presentato all'ospedale con sospetto clinico nei due periodi, non è specificata l'incidenza della patologia nella popolazione generale nel periodo considerato; inoltre, come affermato dagli stessi autori, essendo il loro un ospedale noto per la diagnosi e il trattamento del CA del pancreas, il dato potrebbe essere distorto da "referral bias".

Anche il dato relativo all'aumento di sopravvivenza è di scarsa utilità: gli autori infatti precisano che l'approccio terapeutico è rimasto invariato nei due periodi; l'aumento di sopravvivenza è pertanto sicuramente dovuto all'anticipo diagnostico ("lead time bias") dovuto alla maggiore sensibilità di EUS nella individuazione di lesioni di piccole dimensioni.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Interobserver agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non neoplastic pancreatic cystic lesions. Ahmad NA. 2003 [18].

Obiettivo dello studio

Valutare la riproducibilità interosservatore nella interpretazione di EUS nella differenziazione di lesioni cistiche del pancreas neoplastiche verso lesioni non neoplastiche.

Caratteristiche pazienti/patologia

31 pazienti con lesioni cistiche pancreatiche valutati con EUS.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Olympus GFUM-20, immagini registrate e riviste da 8 endosonografisti riconosciuti a livello nazionale per la loro esperienza (60- 500 esami all'anno di cui da 15 a 200 su lesioni cistiche)

REFERENCE STANDARD: esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Lesione neoplastica o no sulla base di: anormalità dotto pancreatico e parenchima, presenza o assenza margini e loro caratteristiche, componenti solide, presenza di setti

Accordo interosservatore misurato con indice K.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca del test: SI

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: SI.

Misure di risultato

Indice K:

K tra 0.00 e 0.20 accordo debole

K fra 0,21e 0,40: scarso

K fra 0,41 e 0,60: moderato

K fra 0.61 e 0.80: sostanziale

K>0.81: perfetto

Accuratezza dei singoli operatori nel distinguere lesioni neoplastiche e non neoplastiche.

Risultati

Neoplastica vs non neoplastica. K: 0.24

Pseudocisti: K: 0. 38

Cistoadenoma sieroso: K: 0.46

Cistoadenoma mucinoso: K: 0.23

Tumore neuroendocrino: K: 0.40

Cisti semplice: K: 0.01

Tumore mucinoso intraduttale: K: 0.19

Accuratezza singoli operatori distinzioni lesioni neoplastiche/non neoplastiche:

Operatore 1: 87%

Operatore 2: 40%

Operatore 3: 73%

Operatore 4: 93%

Operatore 5:77%

Operatore 6: 52%

Operatore 7: 64%

Operatore 8: 81%.

Conclusioni e note

L'accordo nella individuazione di lesioni cistiche neoplastiche vs non neoplastiche è scarso, così come lo è nel differenziare i diversi tipi di tumore;l'unico tumore per cui c'è un accordo moderato è il cistoadenoma sieroso.

L'accuratezza dei singoli operatori nel distinguere una lesione neoplastica da una non neoplastica è molto variabile (range 40%-93%) e non sembra correlata all'esperienza (dati non riportati nell'articolo). In conclusione, la morfologia da sola non è adeguata per discriminare le diverse lesioni cistiche del pancreas.

RETTO

RISULTATI DELLA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

Non sono state reperite revisioni sistematiche che valutassero l'accuratezza, l'impatto terapeutico e clinico della ecoendoscopia per il tumore del retto.

CONFRONTO DELLA ACCURATEZZA DI EUS CON RM O TC NELLA STADIAZIONE

Sono stati inclusi tre studi nella revisione [1, 2, 3], due di confronto con MR [2, 3] uno di confronto con TC [1].

Qualità metodologica: tutti gli studi utilizzano come reference standard l'esame istologico dopo intervento chirurgico. Tutti gli studi sono prospettici. La lettura dell'EUS è di conseguenza stata fatta in modo cieco rispetto ai risultati dell'istologia in tutti gli studi. Nello studio di confronto con TC [1] non è specificato se chi ha interpretato TC, che è stata effettuata dopo la EUS era cieco rispetto ai risultati del primo esame. In uno studio di confronto con RM [2] è specificato che entrambi gli operatori che hanno letto i due esami erano ciechi rispetto ai risultati dell'altro, nel secondo la lettura della MR è stata fatta in cieco rispetto ai risultati dell'EUS ma non è specificato se ciò è avvenuto anche per EUS rispetto alla MR [3]. Non è specificato se la lettura dell'esame istologico è stata fatta in cieco rispetto ai risultati degli esami. Si può ritenere comunque che questo fatto sia meno importante nell'indurre una possibile distorsione nella interpretazione dei risultati del reference standard, dal momento che si tratta dell'esame istologico. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a entrambe i test nei due studi di confronto con RM (assenza di verification bias). Nello studio di confronto con TC 10 soggetti non sono stati trattati con chirurgia radicale e di conseguenza lo stato linfonodale non è stato valutato. Viceversa nessuno degli studi valuta la riproducibilità del risultato dell'EUS né fornisce informazioni sull'esperienza dell'operatore. Il numero di sogget-

ti inclusi negli studi è di 49 e 39 negli studi di confronto con RM e 63 nello studio di confronto con TC. Negli studi di confronto con RM il reference standard (intervento chirurgico e esame istologico) viene effettuato dopo un ciclo di radioterapia in tutti i pazienti in uno studio [2] e nella metà dei pazienti nel secondo studio [3], cosa questa che ha sicuramente modificato lo stadio originaria al tempo della effettuazione di RM e EUS; di conseguenza i risultati di accuratezza non possono essere considerati validi.

Caratteristiche pazienti e interventi: tutti gli studi includono prevalentemente pazienti con tumore del retto avanzato (T3, T4) La modalità di esecuzione dell'esame è descritta accuratamente in tutti gli studi.

Misure di risultato: tutti gli studi utilizzano la stadiazione TNM e valutano l'accuratezza complessiva, sensibilità e specificità EUS, TC, RM rispetto all'istologia per T ed N.

Risultati: EUS risulta essere superiore a TC nella stadiazione T ed N del tumore del retto
TC: Sensibilità T1/T2: 62% Sensibilità T3/T4: 83%
Accuratezza: 74% Stadiazione N Sensibilità: 56%
Specificità: 57% Accuratezza: 57%

EUS Sensibilità T1/T2: 67% Sensibilità T3/T4: 91%
Accuratezza: 83% Stadiazione N Sensibilità: 68%
Specificità: 64% Accuratezza: 66% (1)

EUS tende a sovrastadiare gli stadi T1/T2 in quanto non distingue fra alterazioni infiammatorie peritumorali e infiltrazione del tumore.

Negli studi di confronto con RM entrambi gli strumenti risultano poco accurati, soprattutto nella stadiazione di T1/T2 e N; EUS Sensibilità T1/T2: 35 e 50% Sensibilità T3/T4: 90 e 78%
Accuratezza: 71 e 64% Stadiazione N Accuratezza 55 e 70%

RM Sensibilità T1/T2: 47 e 40% Sensibilità T3/T4: 87,5 e 79%
Accuratezza: 75,5 e 64% Stadiazione N Accuratezza 47 e 62%. Secondo gli autori la tendenza a sovrastadiare di EUS può essere dovuta al fatto che non distingue fra reazione infiammatoria peritumorale e invasione del tumore. [2]

In ogni caso i risultati di questi studi non possono essere considerati validi in quanto la valutazione col reference standard (istologia) è stata effettuata dopo la radioterapia, che ha sicuramente modificato lo stadio originaria al tempo della effettuazione di RM e EUS; questo può spiegare la apparente tendenza a sovrastadiare di entrambi gli strumenti.

Uno dei due studi [3] presenta anche i risultati del sottogruppo di pazienti che non ha effettuato radioterapia preoperatoria, che sono pertanto più validi: EUS accuratezza: 69%, MR accuratezza: 75%.

ACCURATEZZA NELLA STADIAZIONE DOPO RADIOTERAPIA E CHEMIOTERAPIA

Sono stati inclusi nella revisione due studi. [4, 5]

Qualità metodologica: entrambi gli studi utilizzano come reference standard l'esame istologico dopo intervento chirurgico. Tutti gli studi sono prospettici. La lettura dell'EUS è di conseguenza stata fatta in modo cieco rispetto ai risultati dell'istologia in tutti gli studi. Non è specificato viceversa se la lettura dell'esame istologico è stata fatta in cieco rispetto ai risultati dell'EUS. Si può ritenere comunque che questo fatto sia meno importante nell'indurre una possibile distorsione nella interpretazione dei risultati del reference standard, dal momento che si tratta dell'esame istologico. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a entrambe i test in tutti gli studi (assenza di verification bias) Viceversa nessuno degli studi valuta la riproducibilità del risultato dell'EUS né fornisce informazioni sull'esperienza dell'operatore. Il numero di soggetti inclusi negli studi è di 29 [5] e 84 [4]. Complessivamente, a parte la numerosità del campione non elevata, la qualità degli studi è discreta.

Caratteristiche pazienti e interventi: entrambe gli studi includono pazienti con tumore del retto avanzato (T3, T4) In uno studio il trattamento è costituito da 2-cicli di 5-fluorouracile e leucovorin + radioterapia (45 Gy), nell'altro dalla sola radioterapia [4]. In tutti gli studi l'esame con EUS è effettuato sia prima del trattamento che dopo un periodo di 25 giorni in media. La modalità di esecuzione dell'esame è descritta accuratamente in tutti gli studi.

Misure di risultato: entrambe gli studi utilizzano la stadiazione TNM e valutano l'accuratezza complessiva, la sottostadiazione e la sovrasta-

diiazione di EUS rispetto all'istologia per T ed N.

Risultati: entrambi gli studi evidenziano una bassa accuratezza nella stadiazione T, N dopo radioterapia. In uno studio per la stadiazione T la accuratezza è del 50%, la sovrastadiazione del 37% e la sottostadiazione del 13% [4]; nel secondo studio la accuratezza è del 72,4%, tutti gli altri casi risultano sovrastadiati [5]. Per la stadiazione N nel primo studio la accuratezza è del 57%, la Sens del 45%, la Spec del 63,6% [4]. Nel secondo studio la accuratezza è del 70% [5].

Come nel caso dell'esofago la bassa accuratezza è dovuta al fatto che EUS non distingue le alterazioni degli strati della parete dovute ad invasione tumorale da quelle dovute a fibrosi. Gli autori di uno studio concludono pertanto che EUS non è utilizzabile per verificare la risposta alla radioterapia e per decidere l'eventuale successivo intervento chirurgico. Secondo gli autori dell'altro studio viceversa, che però basano le loro conclusioni su di un campione di soli 20 pazienti EUS non stadia il tumore ma lo spessore della fibrosi nella parete del retto. Infatti quando la stadiazione con EUS e la stadiazione istologica erano concordanti, era perché tumore e fibrosi erano alla stessa profondità nella parete. Infatti le cellule tumorali si trovavano spesso nell'ambito del tessuto fibroso. Perciò la estensione della fibrosi evidenziata con EUS diventa un indicatore diretto della possibile estensione del tumore residuo. Questa può essere un'importante informazione, secondo gli autori, in quanto può far decidere il tipo di intervento chirurgico dopo la radioterapia.

Una simile conclusione, oltre che discutibile in quanto, basandosi sui risultati di EUS, si opererebbero sia i pazienti con tumore residuo all'interno del tessuto fibroso, sia pazienti senza tumore residuo, non può comunque essere considerata definitiva in quanto è basata su di un numero troppo esiguo di soggetti.

ACCURATEZZA NELLA INDIVIDUAZIONE DI RECIDIVE LOCALI DOPO INTERVENTO CHIRURGICO

Sono stati inclusi nella revisione due studi. [6, 7]

Qualità metodologica: entrambi gli studi utilizzano come reference standard l'esame istologico dopo intervento chirurgico in caso di sospetto di recidiva, il follow up per i soggetti negativi. Uno studio è prospettico, l'altro retrospettivo. In entrambi gli studi non è specificato se la lettura

di EUS è stata fatta in modo cieco e indipendente rispetto all'istologia nello studio retrospettivo e agli altri esami di routine (TC, colonscopia, esame digitale e CEA) nello studio prospettico. Nessuno degli studi valuta la riproducibilità del risultato dell' EUS; uno studio riferisce che l'esperienza degli operatori si basava su un training di 3-18 mesi.

Il numero di soggetti inclusi negli studi è di 49 e 140. Complessivamente la qualità degli studi è discreta.

Caratteristiche pazienti e interventi: uno studio include 140 pazienti [6] operati con resezione anteriore seguiti con follow up regolare costituito da esame clinico, analisi dei sintomi, determinazione CEA ogni 3 mesi e colonscopia, TC e ecoendoscopia ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annualmente. L'altro studio include 49 pazienti [7] con sospetto di recidiva: evidenza clinica, aumento dei markers tumorali, sospetto di recidiva con altre procedure diagnostiche, evidenza endoscopica. Durata follow up 18 mesi.

Misure di risultato: entrambe gli studi calcolano sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo nell'evidenziare recidive locali

Risultati: lo studio su 140 pazienti [6] sottoposti a EUS semestrale come procedura di routine evidenzia una sensibilità, VP+ e VP- del 100% nell'evidenziare recidive locali anche in soggetti asintomatici. EUS risulta essere decisamente superiore a TC, colonscopia, esame digitale del retto e CEA. Nello studio su 49 pazienti [7] con sospetto di recidiva la sensibilità e la specificità di EUS risultano essere rispettivamente del 98% e 66%. In particolare è rilevante la capacità di rilevare recidive locali in soggetti ancora asintomatici, in quanto può consentire un reintervento chirurgico in uno stadio ancora non avanzato del tumore. Gli autori dello studio sui 140 pazienti suggeriscono di introdurre EUS come esame di routine nei programmi di follow up.

STADIAZIONE CON EUS COME INDICATORE PROGNOSTICO PER SOPRAVVIVENZA E IMPATTO TERAPEUTICO

Sono stati inclusi nella revisione tre studi. [8, 9, 11]

Qualità metodologica: tutti assemblano una coorte iniziale di pazienti ma solo uno studio è prospettico. Non vi sono persi la follow up.

Lo studio che valuta la mortalità non effettua aggiustamento per i fattori prognostici.

Caratteristiche pazienti: uno studio include 154 pazienti con tumore del retto [8], che hanno ricevuto EUS preoperatoria, 80 pazienti con stadio Tis o T1 e 74 con stadio T2. Metastasi linfonodali: 0% in stadio Tis, 18% in T1, 30% in T2. il secondo studio include 38 pazienti [9] (29 adenocarcinomi, 9 adenomi) 34 pazienti operati (25 adenocarcinomi e 6 adenomi: T0/T1: 15, T2:12, T3:7). Non vengono fornite informazioni sui 4 pazienti non operati. Dati sullo stato linfonodale vengono forniti solo per 17 pazienti (6 positivi, ma non è detto qual'era lo stadio T di questi pazienti. il terzo studio [11] include 84 pazienti: 49 con stadio T3o T4, 29 con stadio N1; 42 pazienti hanno ricevuto radioterapia preoperatoria. Tutti operati.

Misure di risultato: tutti gli studi utilizzano la stadiazione TNM. Due studi [8, 9] valutano la scelta del tipo di trattamento in funzione della stadiazione con EUS, uno studio valuta il valore prognostico della stadiazione con EUS rispetto alla sopravvivenza [11].

Risultati: lo studio su 154 pazienti [8] valuta la relazione fra stadiazione preoperatoria con EUS e la scelta del trattamento e la sopravvivenza a lungo termine in pazienti con tumore del retto in stadio precoce: Sopravvivenza a 5 anni: Tis: 100% T1: 98% T2: 97%. Sopravvivenza a 5 anni libera da malattia Tis: 100% T1: 96% T2: 92%. Non viene effettuato alcun aggiustamento per i fattori prognostici. Tipo di intervento chirurgico: Tis: 4 polipectomia, 15 escissione locale transanale, 16 resezione anteriore T1: 36 resezione anteriore, 6 escissione locale, 3 resezione addomino-perineale T2: 47 resezione anteriore, 24 resezione addomino-perineale, 3 altra chirurgia radicale. Gli autori dello studio concludono che la stadiazione T è un buon indicatore prognostico della sopravvivenza.

La decisione se effettuare chirurgia radicale o conservativa andrebbe formulata principalmente sulla base della profondità dell'invasione del tumore (stadio T): la escissione locale è indicata per gli stadio Tis o T1 leggera poiché l'incidenza di metastasi linfonodali è stata di zero nei casi studiati. La chirurgia radicale dovrebbe essere lo standard di trattamento per gli stadi T1 massivo e T2 a causa del rischio elevato di metastasi linfonodali.

Il secondo studio include 38 pazienti [9] ma

riporta le informazioni solo per i 34 che vengono operati; confronta il tipo di intervento terapeutico pianificato sulla base di esami radiologici e esame digitale del retto con il tipo di intervento effettuato sulla base dei risultati di EUS. **Trattamento effettuato:** chemioradioterapia preoperatoria: 11 pazienti, di cui 7 (64%) sulla base dei risultati di EUS. **Adenocarcinomi:** resezione addomino-perineale prevista: 10, effettuata 8 (cambiamento 20%). Resezione anteriore prevista. 9, effettuata 5 (cambiamento 45%). Escissione locale prevista 6 effettuata 12. **Adenomi:** resezione addomino-perineale prevista: 2, effettuata 0 (cambiamento 100%). Resezione anteriore prevista. 2, effettuata 1 (cambiamento 50%). Escissione locale prevista 5 effettuata 8. Gli autori concludono che EUS può aiutare i chirurghi nel decidere il tipo di trattamento. È più utile per lesioni del retto medio e distale. Il ruolo di EUS è più rilevante per la scelta di trattamento degli adenocarcinomi che degli adenomi.

Il terzo studio valuta il valore prognostico della stadiazione preoperatoria con EUS su 84 pazienti, di cui 42 hanno ricevuto radioterapia preoperatoria. All'analisi multivariata lo stadio T e lo stadio N valutati risultano essere significativamente associati alla sopravvivenza (T: $p=0,04$, N: $p=0,02$). Gli autori concludono che la stadiazione preoperatoria con EUS è un valido indicatore prognostico soprattutto in pazienti che hanno ricevuto radioterapia preoperatoria che comporta una sottostadiazione istologica al momento dell'intervento chirurgico.

RIPRODUCIBILITÀ, ACCURATEZZA E ESPERIENZA DELL'OPERATORE

È stato individuato un solo studio [10] che valutava la riproducibilità della lettura di immagini ecoendoscopiche registrate relative a 37 pazienti da parte di quattro operatori la cui esperienza variava da 20 a 600 esami già effettuati. L'accordo fra le letture, misurato attraverso l'indice K è risultato di: T1: $K=0,39$ (scarso), T2: $K=0,20$ (scarso), T3: $K=0,56$ (buono) T4: $K=0,04$ (scarso) K complessivo: $=0,39$ (scarso), N1: $K=0,54$ (buono). Complessivamente l'accordo non è eccellente: è buono per lo stadio T3, e scarso per lo stadio T1 e T2. All'analisi statistica l'esperienza dell'operatore non è risultata un fattore significativo responsabile del disaccordo.

In tutti gli altri studi reperiti che si ponevano come obiettivo primario della sperimentazione altri quesiti (accuratezza EUS-FNA, accuratezza

za EUS dopo chemio-radioterapia, etc.) la riproducibilità dei risultati dell'esame non è mai riportata; un solo studio riferisce che gli esaminatori avevano ricevuto un training della lunghezza di 3-18 mesi. Non è possibile pertanto trarre conclusioni relativamente alla possibilità di quantificare la esperienza necessaria prima di poter raggiungere, da parte dell'operatore, una accuratezza elevata nella interpretazione delle immagini.

CONCLUSIONI

Confronto accuratezza nella stadiazione

con TC: EUS sembra essere più accurata di TC nella stadiazione T ed N, anche se EUS tende a sovrastadiare gli stadi T1 e T2 in quanto non distingue fra infiammazione peritumorale e infiltrazione del tumore. (TC: Sens T1-T2: 62%, Sens T3-T4: 83%, EUS: Sens T1-T2: 67, Sens T3-T4: 91%) Non si possono comunque trarre conclusioni definitive in quanto è stato reperito un solo studio con un numero limitato di soggetti.

Confronto accuratezza nella stadiazione

con RM: i due esami sembrano equivalenti ma non si possono trarre conclusioni a causa delle debolezze metodologiche dei due studi reperiti. Accuratezza nella stadiazione dopo chemio-radioterapia: EUS non è accurata, in particolare tende a sovrastadiare in quanto non distingue fra invasione del tumore e alterazioni di tipo fibroso. (Accuratezza T: range: 50-72%, sovrastadiazione: range: 27,5-37%; accuratezza N: 57-70%).

Accuratezza nella individuazione di recidive locali dopo intervento chirurgico:

EUS sembra essere un esame altamente accurato nell'evidenziare le recidive locali, anche quelle in stadio precoce e ancora asintomatiche (sensibilità: range: 98-100%). Secondo gli autori degli studi EUS dovrebbe essere introdotta come esame di routine nel follow up dei pazienti.

Stadiazione con EUS come indicatore prognostico di sopravvivenza:

dai dati dell'unico studio reperito sembra che la stadiazione T sia un buon indicatore prognostico della sopravvivenza.

Impatto terapeutico: la decisione se effettuare chirurgia radicale o conservativa andrebbe formulata principalmente sulla base della profondità dell'invasione del tumore (stadio T): la

escissione locale è indicata per gli stadio Tis o T1 leggera poiché l'incidenza di metastasi linfonodali è stata di zero nei casi studiati. La chirurgia radicale dovrebbe essere lo standard di trattamento per gli stadi T1 massivo e T2 a causa del rischio elevato di metastasi linfonodali.

Riproducibilità dei risultati: complessivamente l'accordo non è eccellente: è buono per lo stadio T3, e scarso per lo stadio T1 e T2. All'analisi statistica l'esperienza dell'operatore non è risultata un fattore significativo responsabile del disaccordo.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Osti MF, Scattoni Padovan F, Pirplli C, et al. Comparison between transrectal ultrasonography and computed tomography with rectal inflation of gas in preoperative staging of lower rectal cancer. *Eur Radiol* 1997; 7: 26-30.
2. Blomqvist L, Machado M, Rubio C, et al. Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endo rectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol* 2000; 10: 653-66.
3. Fuchsjaeger MH, Maier AG, Shima W, et al. Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when staging rectal cancer. *AJR* 2003; 181: 421-427.
4. Rau B, Hunerbein M, et al. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Surg Endosc* 1999;13: 980-984.
5. Gavioli M, Bagni A, et al. Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic and histopathologic changes. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(8): 1075-1083.
6. Novell F, Pascual S, Viella P, et al. Endorectal ultrasonography in the follow up of rectal cancer. It is a better way to detect early local recurrence? *Int J Colorect Dis*, 1997; 12: 78-81.
7. Muller C, Kalher G, Scheele J. Endosonographic examination of gastrointestinal anastomoses with suspected locoregional tumor recurrence. *Surg Endosc* 2000; 14: 45-50.
8. Akasu T, Kondu H, Moriya Y, et al. Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. *World J Surg* 2000; 24: 1062-1068.
9. Lee P, Oyama K, Horner L, et al. Effects of endorectal ultrasonography in the surgical management of rectal adenomas and carcinomas. *American Journal of Surgery* 1999; 117: 388-391.
10. Burtin P, Rabot AF, Carpentier S, et al. Interobserver agreement in the staging of rectal cancer using endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1997; 29: 620-625.
11. Seicean R, Seicean A, Burtin P, et al. Valeur pronostique de l'echo - endoscopie dans le cancer du rectum: resultats d'une analyse multifactorielle. *Romanian Journal of Gastroenterology* 2003; 12: 31-35.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Comparison between transrectal ultrasonography and computed tomography with rectal inflation of gas in preoperative staging of lower rectal cancer. Osti MF, 1997[1].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con TC nella stadiazione del tumore del retto.

Caratteristiche pazienti/patologia

63 pazienti con biopsia positiva per adenocarcinoma retto valutati con EUS e TC e sottoposti poi a resezione chirurgica.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

“gradient - echo CT Pace con fette assiali di 5 mm; mezzo di contrasto somministrato oralmente (gastrografin 3%) 4 ore prima dell’esame.

EUS: sonda lineare 7 MHz di frequenza

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: non specificato

Verification bias: NO per stadiazione T, SI per la stadiazione N: inclusi solo i 53 pazienti sottoposti a intervento radicale

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità, specificità, accuratezza, VP+, VP-

Risultati

TC	EUS
Tutti i tumori identificati	Tutti i tumori identificati
Sensibilità T1/T2: 62%	Sensibilità T1/T2: 67%
Sensibilità T3/T4: 83%	Sensibilità T3/T4: 91%
Accuratezza: 74%	Accuratezza: 83%
VP+per T3/T4: 81%	VP+per T3/T4: 84%
VP- per T3/T4: 65%	VP- per T3/T4: 78%
Stadiazione N	Stadiazione N
Sensibilità: 56%	Sensibilità: 68%
Specificità: 57%	Specificità: 64%
Accuratezza: 57%	Accuratezza: 66%
VP+: 54%	VP+: 63%
VP-: 65%	VP-: 69%

Conclusioni e note

EUS risulta essere superiore a TC nella stadiazione del tumore del retto. Il limite di EUS è che non distingue fra alterazioni di tipo infiammatorio e neoplastico; di conseguenza tende a sovrastadiare in caso di infiammazione peritumorale.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. Blomqvist L, 2000 [2].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con RM nella stadiazione del tumore del retto.

Caratteristiche pazienti/patologia

49 pazienti con tumore del retto diagnosticato con rettoscopia e giudicati clinicamente operabili. Sottoposti a RM e EUS. Prima dell'intervento 38 pazienti ricevono radioterapia.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS Olympus UM 20, 7,5 e 12 MHz di frequenza, rotazione 360°
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS e MR
Stadiazione TNM con esame istologico.

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS e RM. NON SPECIFICATO per istologia
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: in parte.

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità
Accuratezza.

Risultati

EUS	RM
Sensibilità T1/T2: 35%	Sensibilità T1/T2: 47%
Sensibilità T3/T4: 90%	Sensibilità T3/T4: 87,5%
Accuratezza: 71%	Accuratezza: 75,5%
Stadiazione N	Stadiazione N
Accuratezza 55%	Accuratezza 47%

Conclusioni e note

Secondo gli autori sia la RM che EUS sono risultate poco accurate sia nella stadiazione N che nella stadiazione T, soprattutto per quanto riguarda la corretta individuazione degli stadi iniziali (T1/T2). La tendenza a sovrastadiare di EUS può essere dovuta al fatto che non distingue fra reazione infiammatoria peritumorale e invasione del tumore.

In ogni caso i risultati di questo studio non possono essere considerati validi in quanto la valutazione col reference standard (istologia) è stata effettuata dopo la radioterapia nel 77,5% dei pazienti, cosa che ha sicuramente modificato lo stadio originario al tempo della effettuazione di RM e EUS; questo può spiegare la apparente tendenza a sovrastadiare di entrambi gli strumenti.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Comparison of transrectal sonography and double-contrast MR imaging when staging rectal cancer.
Fuchsjager M, 2003 [3].

Obiettivo dello studio

Confrontare accuratezza EUS con RM nella stadiazione del tumore del retto.

Caratteristiche pazienti/patologia

39 pazienti con tumore del retto diagnosticato con biopsia. Sottoposti a RM e EUS. Prima dell'intervento 19 pazienti ricevono radioterapia.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS DUS 3535, 10 MHz di frequenza, rotazione 360°
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS e RM
Stadiazione TNM con esame istologico.

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per RM. NON SPECIFICATO per EUS e istologia
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: NO
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità
Accuratezza

Risultati

La visualizzazione del tumore con EUS è stata possibile solo in 28 pazienti perché negli altri o il retto era stenotico o il tumore era troppo alto

EUS

Sensibilità T1/T2: 7/14; 50%
Sensibilità T3/T4: 11/14; 78%
Accuratezza: 18/28; 64%
Accuratezza nei pazienti senza radioterapia preoperatoria: 9/13; 69%
Stadiazione N
Sensibilità: 9/13; 69%
Specificità: 10/14; 71%
Accuratezza 19/27; 70%

RM

Sensibilità T1/T2: 6/15; 40%
Sensibilità T3/T4: 19/24; 79%
Accuratezza: 25/39; 64%
Accuratezza nei pazienti senza radioterapia preoperatoria: 15/20; 75%
Stadiazione N
Sensibilità: 10/16; 62.5%
Specificità: 13/21; 62%
Accuratezza 23/37; 62%

Conclusioni e note

EUS e MR risultano equivalenti nella stadiazione del tumore del retto;
EUS non è in grado di visualizzare i tumori della parte superiore del retto. Secondo gli autori EUS, in quanto meno costosa e più facilmente disponibile deve essere l'esame di scelta per la stadiazione dei tumori della parte inferiore del retto. MR è l'esame di scelta per pazienti con tumori della parte superiore.
I risultati validi sono solo quelli nei pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria in quanto la valutazione col reference standard (istologia) è stata effettuata dopo la radioterapia, che ha sicuramente modificato lo stadio originaria al tempo della effettuazione di RM e EUS; quindi i dati sulla stadiazione N e sensibilità per T1/T2 e per T3/4 vanno interpretati con cautela.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer. Rau B et al. 1999 [4].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nell'evidenziare la regressione del tumore dopo chemio-radioterapia.

Caratteristiche pazienti/patologia

84 pazienti con adenocarcinoma retto localmente avanzato (T3,T4) con sede da sopraanale fino a 16 cm dallo sfintere trattati con 2 cicli di 5-fluorouracile e leucovorin + radioterapia (45 Gy), valutati con EUS prima e dopo la terapia e sottoposti poi a resezione chirurgica.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Trasduttore bifocale multiplane Combison 530, 5-10MHz con angolo trasversale di 360° e longitudinale di 100°
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Misura di regressione con EUS

Stadiazione TNM

Esame istologico:

stadiazione TNM;

grado regressione tumore:

risposta completa: non traccia di tumore primitivo

risposta parziale: dimensione ridotte in profondità (stadio T ridotto)

non risposta.

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: non specificato

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NON per tutti gli stadi.

Misure di risultato

Accuratezza,

% sovrastadiazione

%sottostadiazione.

Risultati

Stadiazione T

Accuratezza: 42/84: 50%

Sovrastadiazione: 31/84: 37%

Sottostadiazione: 11/84: 13%

La stadiazione più accurata è quella dello stadio T3: sensibilità: 33/42: 78.6%

Stadiazione N

Accuratezza: 48/84: 57%

Sensibilità: 13/29: 45%

Specificità: 63.6%.

Conclusioni e note

La stadiazione TNM con EUS dopo terapia medica è inaccurata.

EUS tende a sovrastadiare T in quanto non distingue fra tessuto cicatriziale e tessuto neoplastico.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Usefulness of endorectal ultrasound after preoperative radiotherapy in rectal cancer: comparison between sonographic features and histopathologic changes. Gavioli M. 2000 [5].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nella stadiazione del tumore del retto dopo terapia neoadiuvante.

Caratteristiche pazienti/patologia

29 pazienti con tumore del retto diagnosticato e trattati con radioterapia (30 Gy), valutati con EUS prima e dopo la terapia e sottoposti poi a resezione chirurgica.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS: sonda biplanare con trasduttore lineare 7.5 MHz convesso 5 MHz

REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM con EUS

Stadiazione TNM con esame istologico

Qualità metodologica

Studio prospettico

Valutazione indipendente e cieca dei due test: SI per EUS NON SPECIFICATO per istologia

Verification bias: NO

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: SI

Valutazione riproducibilità: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: NO

Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: in parte.

Misure di risultato

Accuratezza EUS.

Risultati

Accuratezza EUS nella stadiazione T: 21/29: 72,4%

Sovrastadiati: 8/29: 27.5%

Stadiazione N

Accuratezza: 19/29: 70.3%

Sovrastadiati: 3/29: 10%

Sottostadiati: 5/29: 17%.

Conclusioni e note

Secondo gli autori EUS non stadia il tumore ma lo spessore della fibrosi nella parete del retto. Infatti quando la stadiazione con EUS e la stadiazione istologica erano concordanti, era perché tumore e fibrosi erano alla stessa profondità nella parete. Infatti le cellule tumorali si trovavano spesso nell'ambito del tessuto fibroso. Perciò la estensione della fibrosi evidenziata con EUS diventa un indicatore diretto della possibile estensione del tumore residuo. Questa può essere un' importante informazione, secondo gli autori, in quanto può far decidere il tipo di intervento chirurgico dopo la radioterapia.

Il Campione è poco numeroso.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endorectal ultrasonography in the follow up of rectal cancer. It is a better way to detect early local recurrence?
Novell F, 1997 [6].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nell'evidenziare la recidiva locale del tumore dopo intervento chirurgico.
Confrontare EUS con TC, colonscopia, esame digitale del retto, valori CEA.

Caratteristiche pazienti/patologia

140 pazienti operati con resezione anteriore ; seguiti con follow up regolare costituito da esame clinico, analisi dei sintomi, determinazione CEA ogni 3 mesi, colonscopia, TC e ecoendoscopia ogni 6 mesi per i primi 2 anni, poi annualmente.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Scanner Bruel and Kjaer 1846 con sonda radiale con trasduttore di 7 MHz e rotazione di 360°
REFERENCE STANDARD: biopsia ecoguidata per i sospetti positivi; follow up per i negativi.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM
Presenza si recidiva si/no.

Qualità metodologica

Studio prospettico
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NO
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: NO
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: NO
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: NO.

Misure di risultato

Sensibilità
Valore predittivo positivo e negativo.

Risultati

21 recidive evidenziate e confermate con biopsia: 11 a livello dell'anastomosi, 10 nello scavo pelvico. 12 pazienti asintomatici

EUS:

Sensibilità: 100%
VP+: 100%
VP-: 100%

TC

Sensibilità: 85%
VP+: 90%,
VP-: 86%

ESAME DIGITALE RETTO:

Sensibilità: 68%
VP+ 63%,
VP-: 65%

COLONSCOPIA

Sensibilità: 76%
VP+: 90%,
VP-: 79%

CEA:

SENS: 61,9%
VP+: 88%
VP-: 70%.

Conclusioni e note

EUS è risultata essere lo strumento più sensibile nell'evidenziare recidive precocemente, quindi andrebbe inserito nei programmi di follow up di routine.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endosonographic examination of gastrointestinal anastomoses with suspected locoregional tumor recurrence. Muller C, 2000 [7].

Obiettivo dello studio

Valutare accuratezza EUS nell'evidenziare la recidiva locale del tumore dopo intervento chirurgico.

Caratteristiche pazienti/patologia

49 pazienti operati per tumore del retto e con sospetto di recidiva: evidenza clinica, aumento dei markers tumorali, sospetto di recidiva con altre procedure diagnostiche, evidenza endoscopica.
Durata follow up 18 mesi.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

EUS: Siemens Versa Pro ; scanner cross-sectional con 360° rotazione
REFERENCE STANDARD: resezione chirurgica e esame istologico; follow up per i negativi.

Criteri di classificazione e stadiazione

Presenza di recidiva si/no.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo
Valutazione indipendente e cieca dei due test: NON SPECIFICATO
Verification bias: NO
Caratteristiche pazienti descritte: SI
Descrizione modalità esecuzione esami: SI
Descrizione setting: SI
Valutazione riproducibilità: NO
Definizione soglia test: SI
Descrizione expertise operatore: SI: training di 3-18 mesi
Presentazione dati per calcolare SENS, SPEC, RV: SI.

Misure di risultato

Sensibilità
Specificità.

Risultati

Sensibilità: 98%
Specificità: 66%.

Conclusioni e note

Secondo gli autori EUS dovrebbe essere lo strumento diagnostico di scelta per evidenziare le recidive locali. È da tenere presente però che si tratta di soggetti con sospetto di recidiva, quindi i risultati non sono immediatamente generalizzabili a pazienti sottoposti a follow up di routine.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Endorectal ultrasonography and treatment of early stage rectal cancer. Akasu T, 2000 [8].

Obiettivo dello studio

Valutare la relazione fra stadiazione preoperatoria con EUS e la scelta del trattamento e la sopravvivenza a lungo termine in pazienti con tumore del retto in stadio precoce.

Caratteristiche pazienti/patologia

154 pazienti con tumore del retto, che hanno ricevuto EUS preoperatoria, 80 pazienti con stadio Tis o T1 e 74 con stadio T2. Metastasi linfonodali: 0% in stadio Tis, 18% in T1, 30% in T2. Tutti i pazienti operati.

Tipo di ecoendoscopia

EUS radiale: GF-UM2 con 7.5 MHz di frequenza o GF-UM3 con 7.5 o 12 MHz di frequenza.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

EUS effettuata da operatore cieco rispetto al risultato dell'esame digitale del retto

Durata follow up: 5 anni

Persi la follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: NO

Precisione della stima: NO.

Misure di risultato

Stadiazione TNM con EUS

Sopravvivenza secondo stadio T,

Tipo di intervento chirurgico in funzione dello stadio.

Risultati

Sopravvivenza a 5 anni:

Tis: 100%

T1: 98%

T2: 97%

Sopravvivenza a 5 anni libera da malattia

Tis: 100%

T1: 96%

T2: 92%

Tipo di intervento chirurgico:

Tis: 4 polipectomia, 15 escissione locale transanale, 16 resezione anteriore

T1: 36 resezione anteriore, 6 escissione locale, 3 resezione addomino-perineale

T2: 47 resezione anteriore, 24 resezione addomino-perineale, 3 altra chirurgia radicale.

Conclusioni e note

La stadiazione T è un buon indicatore prognostico della sopravvivenza. La decisione se effettuare chirurgia radicale o conservativa andrebbe formulata principalmente sulla base della profondità dell'invasione del tumore (stadio T): la escissione locale è indicata per gli stadi Tis o T1 leggero poiché l'incidenza di metastasi linfonodali è stata di zero nei casi studiati. La chirurgia radicale dovrebbe essere lo standard di trattamento per gli stadi T1 massivo e T2 a causa del rischio elevato di metastasi linfonodali.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Effects of endorectal ultrasonography in the surgical management of rectal adenomas and carcinomas. Lee P, 1999 [9].

Obiettivo dello studio

Valutare il contributo della stadiazione con EUS nella scelta del trattamento in pazienti con tumore del retto.

Caratteristiche pazienti/patologia

38 pazienti (29 adenocarcinomi, 9 adenomi).

Trattamento pianificato prima di effettuare EUS, sulla base della stadiazione clinica (esame digitale retto e esami radiologici). 34 pazienti operati (25 adenocarcinomi e 9 adenomi: T0/T1: 15, T2:12, T3:7). Non vengono fornite informazioni sui 4 pazienti non operati. Dati sullo stato linfonodale vengono forniti solo per 17 pazienti (6 positivi, ma non è detto qual'era lo stadio T di questi pazienti).

Tipo di ecoendoscopia

Non descritto

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Qualità metodologica

Studio di coorte prospettico.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti non descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: mediano: 23 mesi

Persi la follow up: nessuno

Misure di risultato

Stadiazione TNM

Tipo di trattamento scelto e cambiamento del trattamento previsto sulla base dei risultati di EUS.

Risultati**Trattamento effettuato:**

chemioradioterapia preoperatoria: 11 pazienti, di cui 7 (64%) sulla base dei risultati di EUS

Adenocarcinomi:

Resezione addomino-perineale prevista: 10, effettuata: 8 (cambiamento 20%)

Resezione anteriore prevista: 9, effettuata: 5 (cambiamento 45%)

Escissione locale prevista: 6 effettuata: 12

Adenomi:

Resezione addomino-perineale prevista: 2, effettuata: 0 (cambiamento 100%)

Resezione anteriore prevista: 2, effettuata: 1 (cambiamento 50%)

Escissione locale prevista: 5 effettuata: 8.

Conclusioni e note

EUS può aiutare i chirurghi nel decidere il tipo di trattamento. E' più utile per lesioni del retto medio e distale. Il ruolo di EUS è più rilevante per la scelta di trattamento degli adenocarcinomi che degli adenomi.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Valeur pronostique de l'écho - endoscopie dans le cancer du rectum: résultats d'une analyse multifactorielle. Seicean R. [11].

Obiettivo dello studio

Valutare il valore prognostico della stadiazione con EUS in pazienti con tumore del retto operati.

Caratteristiche pazienti/patologia

84 pazienti con adenocarcinoma. 49 con T3 o T4 a EUS di cui 37 hanno ricevuto radioterapia preoperatoria. 24 pazienti con N1, di cui 19 hanno ricevuto radioterapia preoperatoria. In totale 42 malati hanno ricevuto radioterapia preoperatoria.

Amputazione addomino perineale in 28 casi, resezione anteriore in 38 casi, resezione transnale endoscopica palliativa in 8 casi, curativa in 10.

Tipo di ecoendoscopia

Non descritto.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM.

Qualità metodologica

Studio di coorte retrospettivo.

Caratteristiche pazienti descritte

Modalità reclutamento pazienti descritto

Valutazione outcome e stadio pazienti in cieco: NON SPECIFICATO

Durata follow up: mediano: 5 anni

Persi la follow up: nessuno

Aggiustamento per fattori prognostici: sì

Precisione della stima. SI.

Misure di risultato

Sopravvivenza media

Fattori prognostici

Risultati

Mortalità globale: 23%

Sopravvivenza media: 89,5 mesi (CI 78-101)

Fattori prognostici endosonografici:

circonferenza del tumore: P: 0.02

stadio T: P: 0.04.

Conclusioni e note

La stadiazione preoperatoria con EUS è un valido indicatore prognostico soprattutto in pazienti che hanno ricevuto radioterapia preoperatoria che comporta una sottostadiazione istologica al momento dell'intervento chirurgico.

Titolo, Autore, luogo e anno di pubblicazione

Interobserver agreement in the staging of rectal cancer using endoscopic ultrasonography. Burtin P, 1997 [10].

Obiettivo dello studio

Valutare la riproducibilità interosservatore nella interpretazione di EUS nella stadiazione del carcinoma del retto.

Caratteristiche pazienti/patologia

37 pazienti con biopsia positiva per adenocarcinoma del retto valutati con EUS.

Tipo di ecoendoscopia e reference standard

Olympus EUM-3 e EUM-20, /,5 e12 MHZ di frequenza. immagini registrate e riviste da 4 endosonografisti la cui esperienza variava da 20 a 600 esami già effettuati.

Criteri di classificazione e stadiazione

Stadiazione TNM

Accordo interosservatore misurato con indice K.

Qualità metodologica

Studio retrospettivo

Valutazione indipendente e cieca del test: SI

Caratteristiche pazienti descritte: SI

Descrizione modalità esecuzione esami: SI

Descrizione setting: NO

Definizione soglia test: SI

Descrizione expertise operatore: SI.

Misure di risultato

Indice K:

K<0.40 accordo scarso

K fra 0.40 e 0.75: buono

K>0.75: eccellente

Risultati

T1: K= 0.39 P<0.001

T2: K= 0.20 P<0.01

T3: K= 0.56 P:0.001

T4: K= 0.04 P:ns

K complessivo: = 0.39 P<0.001

N1: K= 0.54 P<0.001

Conclusioni e note

Complessivamente l'accordo non è eccellente: è buono per lo stadio T3, e scarso per lo stadio T1 e T2.

All'analisi statistica l'esperienza dell'operatore non è risultata un fattore significativo responsabile del disaccordo.



DATI DELLA REGIONE PIEMONTE

STIMA DEI CASI ELEGGIBILI PER ANNO E PER QUADRANTE / POLO

Assunzioni per il calcolo della stima

È stato utilizzato un metodo analogo a quello proposto in uno studio americano [1] che ha stimato il numero di test necessari negli USA.

Il metodo di calcolo prevede di derivare il numero di potenziali candidati all'utilizzo della metodica calcolando i casi attesi per ciascuna sede (esofago, stomaco, pancreas e retto) sulla base delle stime di incidenza ed escludendo tutti i casi insorti in età > 80 anni, in quanto si ritiene che pazienti di questa età non siano generalmente eleggibili per interventi con intenti di radicalità. A questi casi si aggiunge una quota di esami in cui l'ecoendoscopia sarebbe comunque indicata per escludere la presenza di un tumore (diagnosi differenziale): questa proporzione viene calcolata nel lavoro citato sulla base della proporzione di casi esaminati che risultavano negativi per presenza di lesione maligna sul totale dei pazienti esaminati in 3 centri di riferimento per la diagnostica ecoendoscopica negli USA.

Al numero di esami necessari così ottenuto si aggiunge una quota di esami eseguiti per indicazioni diverse, per tenere conto della quota di attività variabile dovuta a richieste che non rientrano nella casistica relativa alle patologie sopra citate o a indicazioni emergenti.

Il gruppo di lavoro ha ritenuto di introdurre alcune modifiche nella procedura di calcolo delle stime per tenere conto:

- della diversa quota di casi avviati all'intervento in Italia (verosimilmente in relazione alla diversa distribuzione di stadio alla diagnosi)
- della quota di esami utilizzati per la diagnosi differenziale che appare nello studio americano nettamente sovrastimata. Trattandosi di centri di riferimento specialistici è verosimile che la casistica fosse composta da casi di difficile diagnosi. Considerando però l'insieme dei casi di popolazione (totale dei casi incidenti attesi in

una certa area) il gruppo di lavoro ha ritenuto che, almeno per esofago, stomaco e retto, la quota di casi per cui le metodiche (endoscopiche e biotiche) disponibili non permettono di risolvere il dubbio diagnostico sia estremamente bassa. Tale quota è stata fissata al 5%.

I casi attesi sono stati derivati dalle stime di incidenza per ASL prodotte dal RTP

Il numero di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico è stato stimato sulla base dei dati dell'archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO), relativo all'anno 2002.

Sono stati considerati tutti i ricoveri in regime ordinario di pazienti residenti in Piemonte (inclusi ricoveri dei Piemontesi fuori regione) di età inferiore ad 80 anni. L'unità di analisi considerata è stato il soggetto. Quando erano presenti più ricoveri è stato considerato il ricovero chirurgico. I casi sono stati selezionati sulla base dei seguenti codici di diagnosi principale di dimissione (ICD9-CM):

150	= T. Esofago
151	= T. stomaco
154	= T. Retto
1561	= T. Dotti biliari extraepatici
1562	= T. Ampolla di Vater
5771	= Pancreatite cronica
5778	= Altre malattie del pancreas
157	= T. Pancreas

Il gruppo ha assunto che la quota di esami eseguiti per indicazioni diverse sia del 15%.

Per tutte le sedi sono presentate due stime, una relativa al fabbisogno di esami per i casi insorti in pazienti con meno di 75 anni e una su tutti i casi attesi (indipendentemente dall'età)

Ca esofago: eleggibili tutti i casi operati + una quota di questi in cui l'esame trova indicazione nel corso del follow-up. Si assume che talke quota sia del 15% per i pazienti di età inferiore ai 75 anni e del 10% considerando i pazienti di tutte le età.

Ca stomaco: si considerano, tra i casi operati, quelli in stadio T1 o in cui si pone il dubbio di lesione sottomucosa o di linite plastica (complessivamente 10%) e i casi dello stomaco prossimale (45% del totale). Lo studio americano considera solo casi di lesioni dello stomaco prossimale e del cardias che negli USA rappresentano il 47% dei casi; nell'archivio SDO del Piemonte i tumori codificati come prossimali sono circa il 20% e il 14% rispettivamente per i pazienti di età inferiore a 75 anni e per quelli con 75 anni o più. Occorre però considerare che questa proporzione è probabilmente sottostimata per problemi di accuratezza della codifica della sede.

Ca pancreas: Eleggibili tutti i casi operati. Inoltre, per tenere conto della quota di esami

eseguiti per diagnosi differenziale di ca con pancreatiti, disturbi delle vie biliari extraepatiche o dell'ampolla di Vater, è stata aggiunta una quota di casi pari al 70% del totale degli operati (adottando la stima dello studio americano)

Ca retto: casi T1 (ipotesi: scenario migliore è situazione screening: 20 -35% in stadio T1 trattato con resezione intestinale; fuori screening non più del 10%: Proporzione screen detected vs diagnosi clinica $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{5}$) + i casi in cui permane il dubbio sull'estensione della lesione (T2 versus T3 - proporzione stimata 10%) che deve essere risolto per decidere l'orientamento terapeutico (RT pre-operatoria o no) + casi in cui si pone il sospetto di recidiva locale nel corso del follow-up dopo intervento curativo (25%)

ESOFAGO										
	CASI ATTESI		CASI OPERATI		CASI RULE-OUT		PAZIENTI FOLLOW-UP		FABBISOGNO	
	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE
			47,3%	37,4%		5,0%	15,0%	10,0%		
TO	57	84	24	31	3	4	9	8	35	44
IVREA	17	26	11	10	1	1	3	3	14	14
BIELLA	8	11	4	4	0	1	1	1	6	6
VC-NO	26	39	15	15	1	2	4	4	20	20
CUNEO	21	30	6	11	1	2	3	3	10	16
AT-AL	21	33	11	12	1	2	3	3	15	17
TOTALE	150	223	71	83	8	11	23	22	101	117

STOMACO										
	CASI ATTESI		CASI OPERATI		CASI RULE-OUT		FABBISOGNO			
	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE
			39,0%	26,3%		5,0%				
TO		259	454	101	119	13	23	114	142	
IVREA		86	149	34	39	4	7	38	47	
BIELLA		31	57	12	15	2	3	14	18	
VC-NO		112	218	44	57	6	11	49	88	
CUNEO		99	190	39	50	5	10	44	59	
AT-AL		113	229	44	60	6	11	50	72	
TOTALE		700	1297	273	341	35	65	308	405	

PANCREAS										
	CASI ATTESI		CASI OPERATI		CASI RULE-OUT		FABBISOGNO			
	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE
			59,5%	43,1%		70,0%				
TO		153	258	93	111	107	181	200	292	
IVREA		51	80	24	34	36	56	60	90	
BIELLA		16	29	7	12	11	20	18	33	
VC-NO		73	120	40	52	51	84	91	136	
CUNEO		49	98	38	42	34	69	72	111	
AT-AL		68	133	42	57	48	93	90	150	
TOTALE		410	718	244	309	287	503	531	812	

RETTO											
	CASI ATTESI		CASI OPERATI		CASI RULE-OUT		PAZIENTI FOLLOW-UP		FABBISOGNO		
	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	
			30,3%	26,7%	5,0%		25,0%				
TO	295	487	89	130	15	24	74	122	178	276	
IVREA	96	154	29	41	5	8	24	39	58	87	
BIELLA	33	56	10	15	2	3	8	14	20	32	
VC-NO	112	190	34	51	6	10	28	48	68	108	
CUNEO	98	168	30	45	5	8	24	42	59	95	
AT-AL	124	222	38	59	6	11	31	56	75	126	
TOTALE	758	1278	230	341	38	64	190	319	458	725	

TOTALE													
	CASI ATTESI		CASI OPERATI		CASI RULE-OUT		PAZIENTI FOLLOW-UP		INDICAZIONI DIVERSE		FABBISOGNO		
	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	< 75 ANNI	TOTALE	
									15%				
TO	764	1283	307	392	138	232	82	130	79	113	606	867	
IVREA	250	409	98	124	46	72	27	41	25	36	195	274	
BIELLA	88	153	33	47	15	27	9	15	9	13	86	101	
VC-NO	323	567	133	174	64	106	32	52	34	50	263	382	
CUNEO	267	486	112	148	45	88	28	45	28	42	213	323	
AT-AL	326	617	135	189	61	117	34	59	34	55	264	420	
TOTALE	2018	3516	818	1075	367	642	212	342	210	309	1607	2367	

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Parada KS, Peng R, Erickson RA, et al. A resources utilization projection study of EUS. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002; 55(3): 328-34.

SITUAZIONE PIEMONTESE

Attività e dotazione dei centri esistenti

SITUAZIONE IN PIEMONTE							
Descrizione centri esistenti:							
CENTRO	POLO	NUMERO OPERATORI MEDICI		DOTAZIONE STRUMENTALE		NUMERO ESAMI ANNO 2003	
		TOTALE	ESPERIENZA DI ALMENO 300 ESAMI	NUMERO	TIPO	TOTALE	CON BIOPSIA
Servizio di Gastroenterologia, Ospedale Mauriziano "Umberto I"		1	1	2	1 radiale diagnostico 1 settonale operativo	350	60
Servizio di Gastroenterologia, Ospedale S Giovanni Bosco	TO Est	3	1	1	1 settonale operativo	100	10
Servizio di Gastroenterologia, Ospedale Valdese	TO Est	1	1	1	1 settonale operativo	105	53
Servizio di Gastroenterologia, Ospedale Courgne'	Ivrea	1	1	1	1 radiale diagnostico	97	0
Servizio di Gastroenterologia, ASO S Croce e Carle, Cuneo	Cuneo	1	1	1	1 radiale diagnostico	79	0
Servizio di Gastroenterologia, Ospedale Asti	AT -AL	3	1	1	1 settonale diagnostico	0	0
Servizio di Ecoendoscopia, ASO S Giovanni Battista - Molinette Torino	Cittadella	2	1	3	2 radiali diagnostici 1 settonale operativo 2 minisonde	690	65

Complessivamente vengono effettuati circa 1420 esami per anno (corrispondenti all'86% del fabbisogno minimo stimato).

L'attività non è però distribuita in modo uniforme: su 7 centri solo due eseguono più di 300 esami/anno, 3 eseguono circa 100 esami per anno mentre dei restanti 2 uno non è attivo mentre l'altro esegue circa 80 esami/anno.

Anche per quanto riguarda la proporzione di esami operativi si osserva una discreta variabilità tra i centri, che non sempre sono in grado di fornire una descrizione dettagliata del tipo di casistica trattata.

Il centro dell'ASO S Giovanni Battista, che con 690 esami per anno esegue il 49% dell'attività della Regione, dispone di due strumenti diagnostici, di uno strumento operativo e di 2 minisonde. Solo un altro centro, che esegue circa il 25% dell'attività, dispone sia di uno strumento diagnostico che di uno operativo.

L'attività è effettuata da 12 operatori, di cui 7 in formazione; solo nei due centri maggiori la media annuale di esami per operatore è superiore ai 200 esami.

Il quadro regionale presenta quindi problemi in termini di utilizzo efficiente delle risorse impiegate (disomogenea distribuzione degli strumenti e degli operatori, con sotto-utilizzo di gran parte della strumentazione esistente), ma potenzialmente anche in termini di qualità delle prestazioni, che può essere limitata dalla inadeguata

dotazione strumentale e dal basso volume di esami eseguito dalla maggior parte dei centri.

Ipotesi organizzative

Di fronte ad una tecnologia, il cui costo di acquisizione "ex-novo" è valutabile intorno ai 250.000 Euro, in grado, in un centro dedicato, di eseguire sino a 6 esami/die, allocare la risorsa in un centro che esegua meno di 400-500 esami all'anno (o che possa perseguire tale obiettivo in un ragionevole lasso di tempo) sarebbe incongruo in termini economici e può avere ripercussioni negative sulla qualità, in quanto un basso volume di attività non garantisce una adeguata esperienza degli operatori.

Sarebbe opportuno identificare non più di sei o sette centri sul territorio regionale ove concentrare le risorse tecnologiche e professionali, anche attraverso modelli organizzativi che prevedano la collaborazione tra più ASL. Questo fatto salva la possibilità di aumentare il numero dei centri nel caso in cui l'obiettivo relativo al fabbisogno risulti alla prova dei fatti sottostimato.

Stima dei costi di impianto delle ipotesi proposte

Ogni Centro dovrebbe essere dotato di almeno 1 strumento per ogni tipologia di ecoendoscopia:

1 videoecoendoscopio diagnostico radiale
1 videoecoendoscopio operativo settoriale
DOTAZIONE MINIMA

(+ 1 sistema per minisonde ad alta frequenza)
DOTAZIONE COMPLETA

COSTI:

1 SISTEMA COMPLETO PER ECOENDOSCOPIA RADIALE MECCANICA:
250.000 Euro

1 SISTEMA COMPLETO PER ECOENDOSCOPIA SETTORIALE ELETTRONICA:
250.000 - 300.000 Euro

1 SISTEMA COMPLETO PER MINISONDE AD ALTA FREQUENZA:
40.000 - 60.000 Euro

Si assume che l'attività di ecoendoscopia sia inserita, come avviene già normalmente, nell'ambito dell'attività di un servizio di endoscopia digestiva già esistente in cui siano già disponibili locali da dedicare all'attività.

Per l'effettuazione del volume di esami previsto (400-500 per anno) si assume che siano necessarie 80 - 100 giornate lavorative. Il personale dedicato sarebbe quindi equivalente a 0,5 unità di personale infermieristico e a 0,75 unità di personale medico (assumendo che vi siano due medici dedicati e che una quota del loro tempo sia dedicata all'aggiornamento e alla attività di revisione multidisciplinare).

Sulla base di questa ipotesi il costo annuo per il personale è pari a 91.761 Euro

Per un centro fornito della dotazione strumentale minima si può stimare un costo medio annuo per la strumentazione pari a 93.750 Euro (nell'ipotesi che lo strumento endoscopico abbia una durata media di 3 anni, o 1500 esami, e la centralina ecografica abbia una durata media di 8 anni).

A questi costi andrebbero aggiunti i costi relativi al materiale di consumo e agli esami cito -istologici indotti dal test.

Training e formazione

La scarsità di Centri per il training in Ecoendoscopia in Italia contrasta con il recente incremento nel numero di Centri, che in Italia, si sono dotati di un ecoendoscopio. Ciò fa sorgere il problema della formazione degli operatori e del livello di esperienza disponibile nei diversi centri. Questa considerazione è rafforzata dal fatto che l'ecoendoscopia è considerata una delle tecniche endoscopiche più difficili da apprendere [1]. E' una delle procedure endoscopiche più complessa, fisicamente e tecnicamente impegnativa, difficile da un punto di vista anche interpretativo delle immagini. E' necessaria una vasta esperienza in altre procedure endoscopiche (gastroscopia, colonscopia, ERCP) prima di tentare di apprendere l'Ecoendoscopia, ma la competenza acquisita in altre tecniche endoscopiche non è di alcun supporto per l'allievo che cerca di impadronirsi della capacità di produrre, costruire ed interpretare le immagini ecoendoscopiche [2]. Si tratta inoltre di una tecnica estremamente operatore-dipendente e la sua difficoltà è confermata dal sub-ottimale accordo inter-osservatore riscontrato tra ecoendoscopisti, specie tra quelli con minore esperienza [3-4]. Il numero di procedure necessario per acquisire competenza in Ecoendoscopia non è definito da un corpo di evidenze di letteratura, ma, basandosi sul parere di esperti, sulle esperienze di ampi programmi di training endoscopico e su alcuni dati disponibili in letteratura riguardo ai numeri necessari per arrivare a determinati risultati di accuratezza, lo "Ad Hoc EUS and Standards of Practice Committee" della Società Americana di Endoscopia Gastrointestinale (ASGE) ha elaborato una serie di suggerimenti, definiti linee-guida, che si sono evolute nel corso degli anni e che sono riportate nelle tabelle seguenti:

Tabella I: dati da: "Survey of the American Endosonography Club" [5], ripresa da [6]

	N° medio di esami per competenza tecnica	N° medio di esami per competenza interpretativa
Esofago	25	42
Stomaco	30	44
Retto	94	37
Pancreas	17	121

Tabella II: Numeri minimi per soglia di competenza da [2]

	Tecnica	Interpretativa
Esofago	25	50
Stomaco	25	50
Retto	15	25
Biliopancreatica	100	150

Tabella III: ASGE guidelines (numeri minimi per soglia di competenza) (7)

Tipo/sede di procedura	N° minimo per soglia di competenza
Tumori mucosi (Cancro esofago, stomaco, retto)	75 (almeno 50 nel tratto GI superiore)
Lesioni sottomucose	40 (50)
Biliopancreatica	75
EUS-FNA	
Non pancreatica*	25
Pancreatica**	25

* necessaria precedente competenza in EUS di lesioni mucose

** necessaria precedente competenza in EUS biliopancreatica

Queste raccomandazioni dell'ASGE sull'EUS-FNA del pancreas sono state del tutto recentemente confermate da uno studio americano [8] e riprese dal corrispondente editoriale [9].

Ovviamente in tutti i casi non si tratta di procedure eseguite come autodidatta, ma sotto la supervisione di un esperto. È stato inoltre calcolato che, una volta raggiunta la competenza in uno o più settori dell'ecoendoscopia, siano necessari almeno 200 esami all'anno (di cui almeno 100 biliopancreatici) per mantenere la competenza acquisita. Bisogna sottolineare che i numeri riportati sono solo indicativi e non

vanno considerati come indicatore certo di competenza acquisita, poiché molte sono le variabili che possono influire sull'apprendimento e vi sono dati in letteratura che indicano numeri ben maggiori per raggiungere un'accuratezza diagnostica adeguata ad esempio sul cancro esofageo: 100 esami per Fockens et al. [10] e 75 esami per Schlick et al. [11]. Inoltre alcuni esperti europei ritengono che una buona esperienza in ecoendoscopia possa ottenersi solo dopo l'esecuzione di almeno 500 esami sotto la supervisione di un esperto, in un periodo di 6 o più mesi [1].

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Caletti G, Togliani T, Fusaroli P. EUS education in EU. *Digestive Endoscopy* 2004; 16: S142-3.
2. Boyce HW. Training in endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: S12-5.
3. Fusaroli P, Buscarini E, Peyre S, et al. Interobserver agreement in staging gastric malt lymphoma by EUS. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 662-8.
4. Gress F, Schmitt C, Savides T, et al. Interobserver agreement for EUS in the evaluation and diagnosis of submucosal masses. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 71-6.
5. Hoffman BJ, Hawes RH. Endoscopic ultrasound and clinical competence. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1995; 5: 879-84.
6. Lightdale CJ. EUS training in the USA. *Endoscopy* 1998; 30: A19-21.
7. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 811-4.
8. Mertz HR, Gautam S. The learning curve for EUS-guided fine-needle aspiration of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 33-7.
9. Chang KJ. EUS-guided FNA: the training is moving. *Gastrointest Endosc* 2004; 59: 69-73.
10. Fockens P, Van den Brande JHM, van Dullemen HM, van Lanschot JJB, Tytgat GNJ. Endosonographic T-staging of esophageal carcinoma: a learning curve. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 58-62.
11. Schlick T, Heinz A, Junginger T. The examiner's learning effect and its influence on the quality of endoscopic ultrasonography in carcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Surg Endosc* 1999; 13: 894-8.



SINTESI DEI DATI DI LETTERATURA E RACCOMANDAZIONI

INDICAZIONI ALL'USO DELL'ECOENDOSCOPIA

ESOFAGO

Indicazioni appropriate

Uso di EUS nella stadiazione del CA esofago per decidere iter terapeutico, dopo aver effettuato TC per escludere metastasi a distanza

Uso di EUS per evidenziare metastasi nei linfonodi a distanza (asse celiaco: stadiazione M1); se si evidenziano linfonodi è opportuno effettuare FNA per confermare la presenza di cellule neoplastiche.

Indicazioni di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata

Uso di minisonde nella stadiazione del CA esofago in caso di stenosi esogafea, dopo aver effettuato TC per escludere metastasi a distanza

Uso di sonde di 8mm senza fibre ottiche (blind probe) nella stadiazione del CA esofago in caso di stenosi esofagea, dopo aver effettuato TC per escludere metastasi a distanza

Uso di EUS-FNA per escludere la presenza di cellule neoplastiche nei linfonodi dell'asse celiaco

Uso di EUS nella stadiazione del CA dell'esofago dopo terapia neoadiuvante: tale metodica è da prendere in considerazione come metodica sequenziale o complementare alla ristadiatione con TC, utilizzando come criterio di valutazione la riduzione della massima area traversa del tumore e non la stadiazione T.

STOMACO

Indicazioni appropriate

Uso di EUS nella stadiazione del CA dello stomaco, dopo aver effettuato TC per escludere metastasi a distanza, qualora una stadiazione loco-regionale accurata possa essere utile per decidere il tipo di trattamento (es: tumori prossimali, linite plastica).

Uso di minisonde nella differenziazione degli stadi T1m e T1sm nell'ambito dell'early gastric cancer per valutare la possibilità di effettuare un trattamento conservativo endoscopico.

PANCREAS

Indicazioni appropriate

Uso di EUS nella diagnosi e stadiazione dei tumori del pancreas e per valutare l'invasione vascolare, dopo aver effettuato TC spirale per evidenziare tumori di grosse dimensioni e metastasi a distanza. Effettuare EUS nei seguenti casi:

Se TC negativa pur in presenza di sintomi

Se TC negativa per metastasi, positiva per tumore e dubbia per resecabilità locale

Uso di EUS-FNA in pazienti TC positivi giudicati non operabili per avere conferma citologica della malignità della lesione, evitare interventi chirurgici a scopo esplorativo e chemioterapia a pazienti con lesioni non neoplastiche. La sensibilità aumenta, senza comportare una riduzione della specificità, considerando come positivi all'EUS-FNA anche i casi classificati come sospetti all'esame citologico

Indicazioni di appropriatezza non ancora sufficientemente dimostrata

Uso di EUS e EUS-FNA per fare diagnosi differenziale con pancreatite cronica

RETTO

Indicazioni appropriate

Uso di EUS nella stadiazione dei tumori del retto dopo aver effettuato TC per escludere metastasi a distanza, o malattia in stadio T4, qualora una stadiazione locoregionale accurata possa essere utile per decidere il tipo di trattamento (es:distinguere lo stadio T1m o T1sm1 da T1sm2 o T1sm3 per poter decidere se effettuare il trattamento conservativo; valutare l'opportunità di effettuare una radioterapia preoperatoria

Uso di EUS per individuare precocemente recidive locali, in caso di sospetto clinico

Indicazioni inappropriate

Uso di EUS nella ristadiatione dopo chemio-radioterapia

RACCOMANDAZIONI

In considerazione degli elevati investimenti necessari per la strumentazione e la formazione degli operatori il gruppo di lavoro e i revisori esterni ritengono appropriato che ciascun centro di eco-endoscopia sia organizzato per effettuare un numero complessivo di esami compreso tra 400 e 500 per anno (o in modo tale da poter perseguire tale obiettivo in un ragionevole lasso di tempo).

In questo senso, si ritiene che la COR debba identificare non più di sei o sette centri sul territorio regionale ove concentrare le risorse tecnologiche e professionali, anche attraverso modelli organizzativi che prevedano la collaborazione tra più ASL.

REQUISITI ORGANIZZATIVI DEL CENTRO CHE EFFETTUA EUS

Data la mancanza di dati sulla riproducibilità dei risultati è importante attivare forme di audit clinico sulla casistica trattata (correlazione tra diagnosi EUS e esito istologico dopo chirurgia, o esito dopo follow-up adeguato, se il paziente non viene operato).

Il servizio che effettua EUS dovrebbe quindi

essere inserito in un progetto di collaborazione multidisciplinare che preveda l'attivazione di un gruppo di lavoro comprendente, oltre all'endoscopista, almeno i chirurghi e gli anatomico patologi che nell'ambito del territorio di riferimento (polo/quadrante) prendono in carico i pazienti esaminati. Dovrebbero essere organizzate riunioni periodiche di revisione della casistica con previsione di un calendario di incontri e produzione di documentazione sul lavoro svolto. Al fine di favorire un utilizzo appropriato della metodica, si propone di adottare un modello standard di richiesta, che prevede un elenco delle possibili indicazioni documentate dalla letteratura (allegato 2).

TRAINING PER LA FORMAZIONE DEGLI OPERATORI

Una buona esperienza in ecoendoscopia si può ottenere solo dopo l'esecuzione di almeno 250 esami sotto la supervisione di un esperto, in un periodo di 6 o più mesi. Una volta raggiunta la competenza in uno o più settori dell'ecoendoscopia, sono necessari almeno 200 esami all'anno (di cui almeno 100 biliopancreatici) per mantenere la competenza acquisita.

ALLEGATO 1

INDAGINE CONOSCITIVA SUI SERVIZI DI ECOENDOSCOPIA DEL PIEMONTE

Centro _____

Indirizzo _____

Telefono _____ Fax _____ E-mail _____

Responsabile _____

N operatori _____

Di cui _____ in formazione

_____ esperti

Strumentazione disponibile

Tipo _____ Numero _____

Tipo _____ Numero _____

Tipo _____ Numero _____

Numero esami eseguiti nel 2003

Totale _____

Numero di esami con prelievo citologico _____

Numero medio di esami per operatore _____

Se possibile, distinguere gli esami per tipo di indicazione

Per stadiazione ca esofago pre-operatoria _____

Per stadiazione ca esofago post-terapia (chemioterapia/radioterapia pre-operatoria) _____

Per follow-up ca esofago _____

Per stadiazione ca stomaco pre-operatoria _____

Per diagnosi differenziale lesioni sottomucose/compressioni estrinseche stomaco _____

Per follow-up post intervento _____

Per stadiazione ca pancreas pre-operatoria _____

Per diagnosi differenziale lesioni cistiche pancreatiche _____

Per diagnosi differenziale masse pancreatiche _____

Per indagini sulle vie biliari extra-epatiche e ampolla di Vater _____
Per stadiazione ca retto pre-operatoria _____
Per stadiazione ca retto post-terapia (chemioterapia/radioterapia pre-operatoria) _____
Per follow-up ca retto _____
Per altre indicazioni (*specificare*) _____

Modalita' di accesso
(*indicare possibilmente il numero di pazienti esaminati per ciascuna tipologia*)

Pazienti ricoverati/DH _____

Pazienti esterni/ambulatoriali _____

Tempi di attesa _____

ALLEGATO 2

Data / /

Cognome _____ Nome _____

Dat di nascita _____ *Reparto* _____

Ospedale _____

Medico richiedente /Responsabile _____

Indirizzo _____

Telefono _____ Fax _____ E-mail _____

Si richiede ecoendoscopia per:

Stadiazione pre-operatoria ca esofago (paziente con TC negativa per MTS)

Stadiazione pre-operatoria ca stomaco (paziente con TC negativa per metastasi)

Sospetta linite plastica

Valutazione possibile trattamento endoscopico per early gastric cancer

Valutazione estensione prossimale della lesione

Diagnosi differenziale lesioni sottomucose/compressioni estrinseche stomaco

Sospetto ca pancreas in paziente sintomatico con TC negativa

Stadiazione pre-operatoria ca pancreas (paziente con TC negativa per MTS, candidato ad intervento di resezione)

Per diagnosi differenziale lesioni cistiche pancreatiche; richiesta eventuale FNA

Per diagnosi differenziale masse pancreatiche

Indagini sulle vie biliari extra-epatiche e ampolla di Vater: sospetto di

Ampulloma

Stenosi biliare

Calcolosi

Stadiazione pre-operatoria ca retto (paziente con TC negativa per MTS)

Valutazione possibilità trattamento endoscopico lesione T1

Valutazione indicazioni radioterapia pre-operatoria

Paziente in follow-up per ca retto con sospetto di recidiva locale

Altra indicazione (*specificare*)

QUADERNI CPO-PIEMONTE *

- N° 1 MERLETTI F, MIGLIARETTI G, CADUM E, CISLAGHI C, DAL CASON M. Atlante della mortalità tumorale nelle province di Novara e Verbano-Cusio-Ossola 1980-1991. Novara 1999.
- N° 2 CICCONE G, MIGLIARETTI G, ROSATO R, MASSA A, EMANUELLI S, MERLETTI F. La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte con approfondimenti sul Polo di Novara (anno 1997). Novara 1999.
- N° 3 SACERDOTE C, FIORINI L, DALMASSO M, VINEIS P. Alimentazione e rischi di cancro: indagine su un campione di 10054 volontari residenti nell'area torinese. Torino, luglio 2000.
- N° 4 MAGNANI C, PASTORE G, MOSSO ML, DALMASSO P, VISCOMI S, MADON E, ZANETTI R, MERLETTI F, TERRACINI B. Frequenza e prognosi dei tumori infantili in Piemonte. Il Registro dei Tumori Infantili in Piemonte 1967-94. Torino, gennaio 2001.
- N° 5 CICCONE G, ROSATO R, MIGLIARETTI G, MERLETTI F. La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1998). Torino, giugno 2001.
- N° 6 CICCONE G, PISCOPO M, ROSATO R, MERLETTI F. La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1999). Torino, dicembre 2001.
- N° 7 ROSATO R, BALDI I, DI CUONZO D, PAGANO E, MERLETTI F, CICCONE G. La mobilità sanitaria per ricoveri oncologici nella Regione Piemonte. (anno 1997 - 2001). Torino, giugno 2003.
- N° 8 GIORDANO L, CHARRIER L, COPPO A, D'ELIA P, DI STEFANO F, MOLINAR R, PICCINELLI C, SENORE C, SEGNAN N. Rapporto di ricerca - Le attività di contrasto al fumo di tabacco nella Regione Piemonte. Torino, gennaio 2005.
- N° 9 VANARA F, SENORE C, SEGNAN N. Screening del cancro coloretale - Valutazione dei costi. Torino, gennaio 2005

PUBBLICAZIONI CPO-PIEMONTE *

TUMORI DEL COLON-RETTO - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Settembre 2001

TUMORE DELLA MAMMELLA - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Luglio 2002

RELAZIONE SANITARIA SULL'ONCOLOGIA IN PIEMONTE: ASPETTI EPIDEMIOLOGICI.
Relazione 2003

CARCINOMA DEL POLMONE - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Febbraio 2004

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI NELL'ADULTO - linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte.
Ottobre 2004

* LE PUBBLICAZIONI CPO-PIEMONTE sono presenti nel sito: www.cpo.it

