

Una “insolita localizzazione”: l'importanza dell'EBUS nella diagnostica neoplastica multidisciplinare

An unusual location: the importance of EBUS in multidisciplinary neoplastic diagnosis



Antonietta Coppola¹ (foto)
Domenico Aronne¹
Bruno del Prato¹
Gianfranco De Dominicis²
Severo Campione²

Riassunto

Uomo di 66 anni, fumatore sporadico di sigaro, con storia clinica di adenocarcinoma prostatico nel 2005, trattato con prostatectomia radicale e ormonoterapia seguito da *follow-up* con dosaggio semestrale del PSA (*Prostate-Specific Antigen*). Per aumento persistente del PSA a partire dal 2016, pratica PET/TC che mostra iperaccumulo di tracciante al livello dei linfonodi sottocarenali (SUV max 4.5). Viene sottoposto quindi a EBUS-TBNA con ago Olympus® 19G: l'esame istologico ha consentito la diagnosi di “metastasi linfonodale da adenocarcinoma prostatico con componente neuroendocrina”. Il caso clinico è interessante per la presenza di metastasi in sede inusuale, anche a distanza di molto tempo e sottolinea l'importanza della metodica EBUS per una diagnosi non solamente pneumologica.

Summary

A 66 years-old man, regular cigar smoker, with a clinical history of prostatic adenocarcinoma in 2005 treated with radical prostatectomy and hormone therapy, followed by a six-monthly dose of PSA (*Prostate Specific Antigen*). For persistent PSA increase starting from 2016, he performs PET/CT that shows tracer hyperaccumulation at the level of subcarinal lymph nodes (SUV max 4.5). EBUS-TBNA (by Olympus® 19G needle) is then submitted: the histological examination allowed the diagnosis of “lymph node metastasis from prostate adenocarcinoma with neuroendocrine component”. The clinical case is interesting due to the presence of metastases in an unusual place, even after a long time and underlines the importance of the EBUS method for a diagnosis not only pneumological.

Uomo di anni 66, fumatore sporadico di sigaro, nega esposizione ad asbesto, di professione operaio metalmeccanico, attualmente in pensione. Riferisce progressiva pleurite tubercolare all'età di 15 anni. Nega patologie degne di nota. Nel 2005 si sottopone a dosaggio del PSA (*Prostate-Specific Antigen*) totale per *screening* del cancro della prostata, che risulta aumentato (6,5 ng/mL). Inizia quindi iter diagnostico che porta alla diagnosi definitiva di “adenocarcinoma prostatico” (*Gleason score*: 8; 4+4), in assenza di metastasi a distanza.

Pertanto il paziente si sottopone a prostatectomia radicale (asportazione totale della prostata e dei linfonodi locoregionali risultati negativi per cellule maligne) e terapia ormonale con analoghi del LH-RH, leuprorelina. Inizia quindi *follow-up* con dosaggi semestrali del PSA. Nel 2016 a seguito di rialzo del PSA (2,0 ng/mL) viene sottoposto prima a TC *total body*, poi a

scintigrafia ossea, che non mostrano rilievi patologici. Continua a praticare il dosaggio semestrale del PSA, che inizialmente si mantiene stabile (valore max 2,1 ng/mL) e pertanto l'urologo non ritiene necessario eseguire altre indagini radiologiche. A fine gennaio 2018 si ha un ulteriore rialzo del PSA e pertanto nel marzo 2018 si sottopone a PET *total body* che evidenzia un accumulo patologico di tracciante a livello del linfonodo sottocarenale con SUV max 4,5 (Figura 1).

Viene individuato con metodica EBUS linfonodo sottocarenale (stazione 7) su cui viene effettuato ago aspirato transbronchiale per esame citologico.

Dopo consulenza di pneumologia interventistica viene programmata in regime di *day hospital* fibrobroncoscopia con

¹ UOSC di Pneumologia Interventistica; ² UOC di Anatomia, Istologia e Citologia Patologica, AORN A. Cardarelli, Napoli

Parole chiave

EBUS-TBNA • Adenocarcinoma prostatico • Metastasi linfonodale

Key words

EBUS-TBNA • Prostatic adenocarcinoma • Lymph node metastasis

Ricevuto il 5-8-2018.

Accettato il 29-10-2018.



Antonietta Coppola
UOSC di Pneumologia Interventistica, AORN A. Cardarelli
via A. Cardarelli, 9
80131 Napoli
antonietta.coppola84@gmail.com

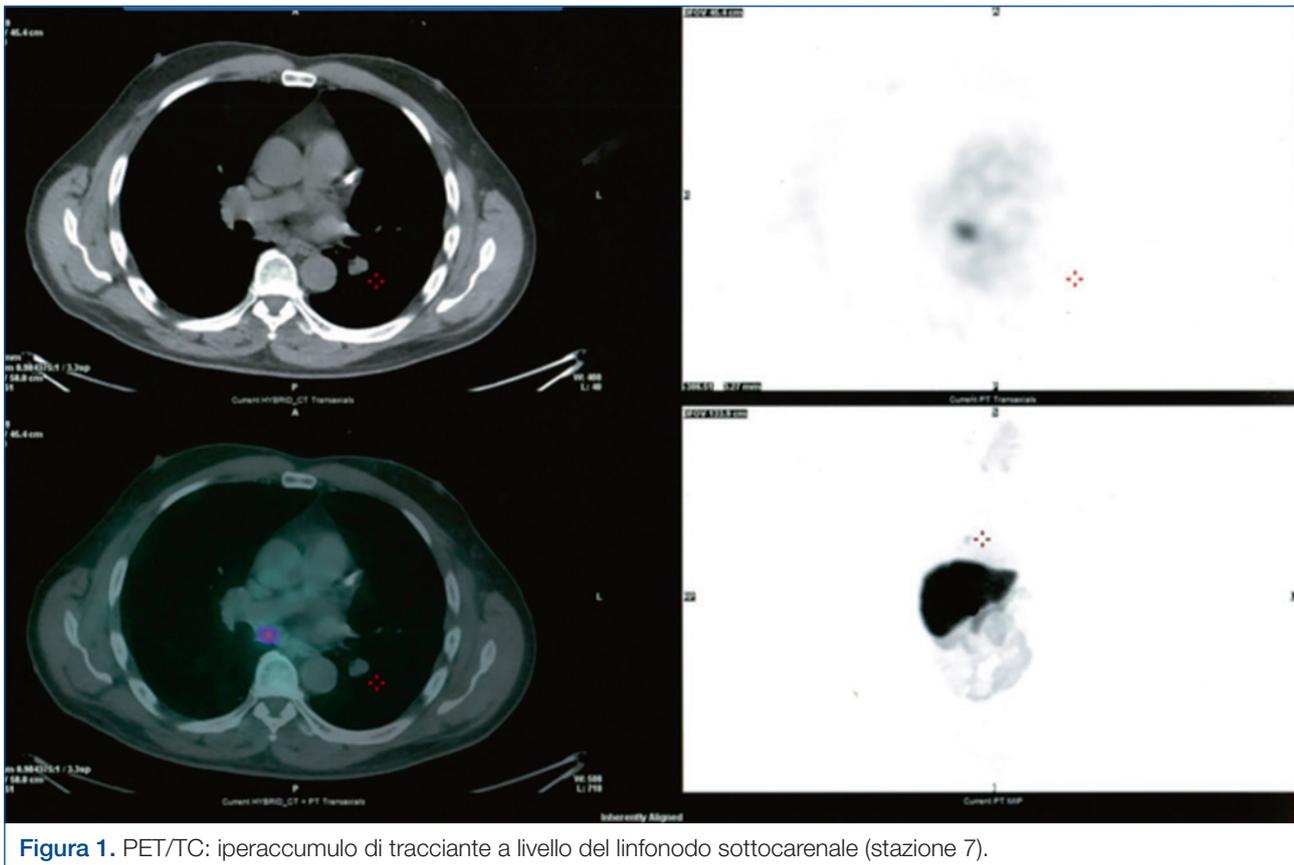


Figura 1. PET/TC: iperaccumulo di tracciante a livello del linfonodo sottocarenale (stazione 7).

metodica *Endobronchial Ultrasound* (EBUS) in data 24/04/2018. La broncoscopia non evidenzia alterazioni della canalizzazione bronchiale nei rami esplorabili, mentre viene individuato con metodica EBUS linfonodo sottocarenale (stazione 7) su cui viene effettuato ago aspirato transbronchiale per esame citologico (ago Olympus® 19G) (Figura 2).

La scelta di tale ago è stata dettata dalla necessità di ottenere una quantità di materiale idonea per la diagnosi e per eventuali analisi molecolari. Si procede con 3 aspirazioni, dopodiché il materiale ottenuto viene fissato in formalina tamponata e trasportato al servizio di anatomia patologica. Qui viene colorato con

ematossilina eosina. L'esame citologico ha mostrato "materiale rappresentativo di minuscoli frammenti di una neoplasia costituita da cellule con crescita solida e rosetiforme caratterizzate da nucleo rotondo-ovale con cromatina granulare, ampio citoplasma debolmente eosinofilo a bordi distinti. Lo studio immunocitochimico eseguito è risultato: TTF1-, PSA+, cromogranina-, sinaptofisina+ racemasi+/-, ki67 15%. Il reperto è compatibile con una secondarietà da adenocarcinoma prostatico. In questo prelievo è inoltre evidente una differenziazione neuroendocrina (adenocarcinoma prostatico con componente neuroendocrina ben differenziata)" (Figura 3).



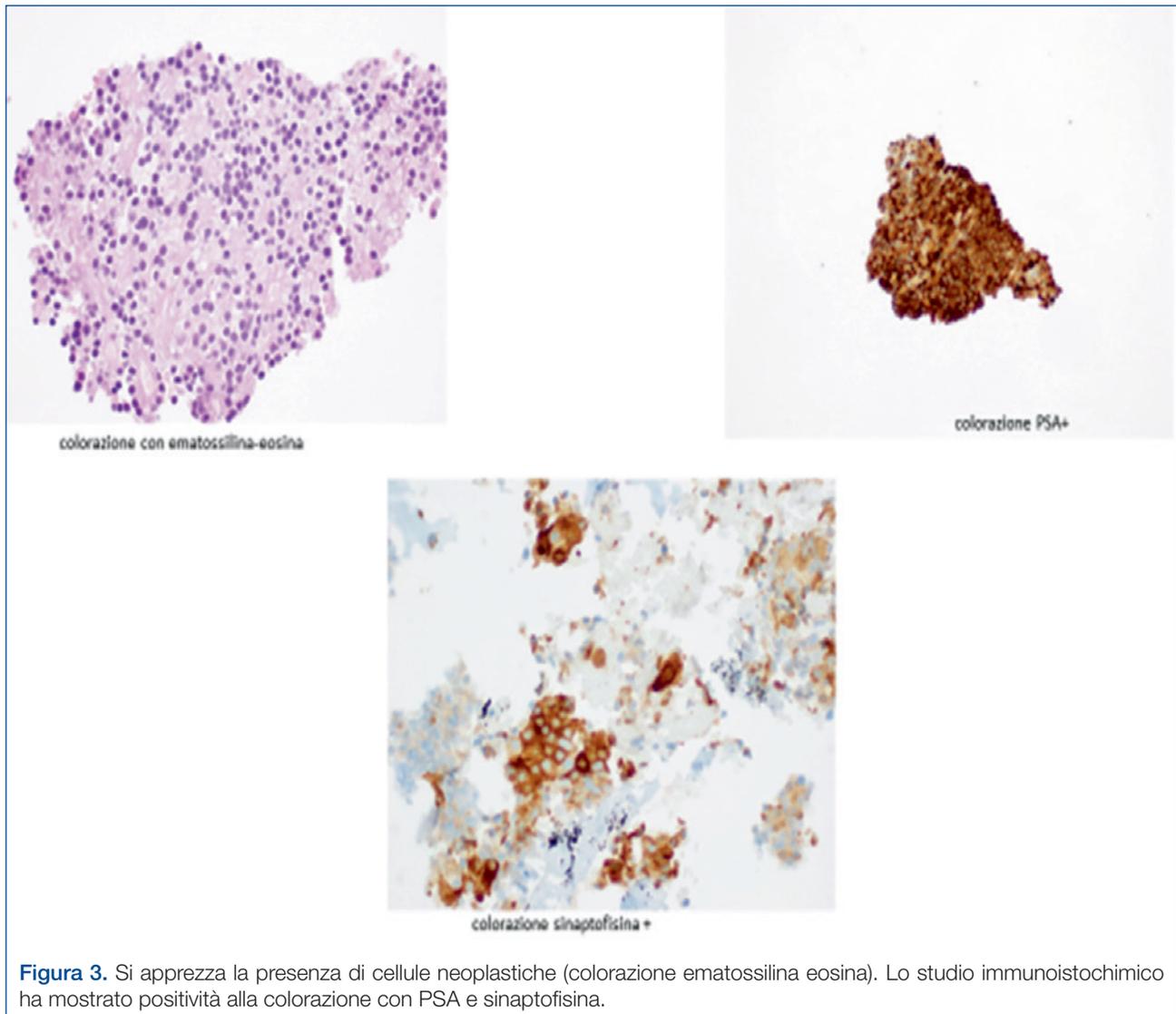
Figura 2. EBUS: immagine ecografica del linfonodo sottocarenale su cui viene effettuato l'agoaspirato.

La diagnosi finale è stata: metastasi linfonodale da adenocarcinoma prostatico con componente neuroendocrina ben differenziata.

La diagnosi finale è stata: metastasi linfonodale da adenocarcinoma prostatico con componente neuroendocrina ben differenziata. Il paziente è stato quindi inviato dall'oncologo per la valutazione dell'iter terapeutico. Ad oggi è in trattamento con docetaxel.

Commento

Nell'adenocarcinoma della prostata la differenziazione neuroendocrina (NE) è molto comune; in circa



il 90% dei casi si riscontrano aree focali di differenziazione neuroendocrina, mentre nel 10% dei casi tali aree sono a distribuzione diffusa. Le cellule neuroendocrine non esprimono recettori androgenici, per cui non sono sensibili alla terapia di deprivazione androgenica, ed hanno scarsa sensibilità agli agenti chemioterapici, in quanto presentano un basso potenziale di proliferazione¹. La presenza di differenziazione NE è particolarmente frequente e importante nei carcinomi prostatici più indifferenziati, ossia quelli con alto *Gleason score*. Il meccanismo alla base della differenziazione NE nel carcinoma prostatico non è del tutto noto.

In letteratura ci sono vari studi che evidenziano una prognosi peggiore negli adenocarcinomi a componente NE rispetto agli adenocarcinomi senza componente NE². Il cancro prostatico può metastatizzare anche dopo intervento chirurgico radicale in alcuni tessuti e ciò indica che la malattia è disseminata. Il primo sito coinvolto è solitamente rappresentato dai linfonodi locoregionali e dal tessuto osseo, mentre altre localizzazioni sono rare senza il coinvolgimento osseo. La loca-

lizzazione polmonare o linfonodale mediastinica isolata è un evento inusuale^{3,4}.

Il caso è eccezionale per la sede della manifestazione metastatica in quanto vi è il solo coinvolgimento dei linfonodi mediastinici della stazione 7 in assenza di altre localizzazioni linfonodali o ossee.

Il caso appena presentato è dunque eccezionale per la sede della manifestazione metastatica in quanto vi è il solo coinvolgimento dei linfonodi mediastinici della stazione 7 in assenza di altre localizzazioni linfonodali o ossee.

Nel caso presentato l'EBUS-TBNA ha avuto un ruolo determinante per chiarire la natura dell'iperaccumulo del 18-fluorodesossiglucosio rilevato all'indagine PET a livello dei linfonodi mediastinici. L'indagine PET ha un alto valore predittivo negativo, ma non è sufficientemente sensibile per differenziare i linfonodi benigni da quelli maligni, pertanto è necessario biopsizzare i linfonodi PET-positivi. Qualsia-

si linfonodo aumentato di dimensioni alla TC torace o positivo alla PET deve essere necessariamente biopsiato⁵. La prima tecnica biopsica da utilizzare nei suddetti casi è quella mininvasiva con ago⁶. Se in passato la mediastinoscopia era la procedura standard per la tipizzazione delle linfadenopatie mediastiniche, ad oggi la metodica EBUS-TBNA si è rivelata sensibile, accurata e minimamente invasiva e senza alcuna complicanza. L'ago scelto è quello di 19G, ago di calibro maggiore che è stato messo in commercio dal 2015. I principali vantaggi dell'utilizzo di quest'ago sono sicuramente la migliorata flessibilità (fino a 84°), un lume più largo in un diametro esterno di dimensioni sovrapponibili a quello degli altri aghi 21G, e aumentata ecogenicità⁷. Le dimensioni maggiori del lume hanno permesso di ottenere un campione citologico con abbondante materiale e pertanto sufficiente non soltanto per l'esame morfologico, ma anche per l'allestimento di campioni per lo studio immunohistochimico.

L'EBUS-TBNA si è mostrato capace di ottenere materiale adeguato per una diagnosi precisa e per una ulteriore sottotipizzazione di importanza ai fini terapeutici e prognostici.

L'EBUS-TBNA si è mostrato quindi capace di ottenere materiale adeguato per una diagnosi precisa e per una ulteriore sottotipizzazione di importanza ai fini

terapeutici e prognostici. La particolarità del caso è da ricondurre all'inusuale localizzazione di metastasi prostatica e dal vantaggio ottenuto nell'utilizzare un ago 19G.

Bibliografia

- 1 Cirillo F. *Tumori a differenziazione neuroendocrina: implicazioni diagnostiche e terapeutiche*. Journal of Health Science Febbraio 2010.
- 2 Alberti C, Tizzani A, Greco A, Piovano M. *Neuroendocrine differentiation in prostatic malignancy*. Urologia Journal 2004;71:93-103.
- 3 Gago JP, Câmara G, Dionísio J, Opinião A. *Pulmonary metastasis as sole manifestation of relapse in previously treated localised prostate cancer: three exceptional case report*. Ecancermedicallscience 2016;10:645.
- 4 Reinstatler L, Dupuis J, Dillon JL, et al. *Lung malignancy in prostate cancer: a report of both metastatic and primary lung lesion*. Urol Case Rep 2017;16:119-22.
- 5 Rintoul RC, Tournoy KG, El Daly H, et al. *EBUS-TBNA for the clarification of PET positive intrathoracic lymph nodes-an international multi centre experience*. J Thorac Oncol 2009;4:44-8.
- 6 Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al. *Methods for staging non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines*. Chest 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S.
- 7 Trisolini R, Natali F, Ferrari M, et al. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration with the flexible 19-gauge needle*. Clin Respir J 2018;12:1725-31.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.