

Indications de la ponction-biopsie à l'aiguille fine sous écho-endoscopie (EUS-FNA) dans la pathologie ganglionnaire

E. VAZQUEZ-SEQUEIROS, D. BOIXEDA DE MIQUEL

Hospital Ramón y Cajal, Madrid (Spain)

Indications of EUS FNA in lymph nodes

RÉSUMÉ

La PAF-EE est une technique sensible et précise pour l'évaluation tissulaire diagnostique de lésions péri-luminales (ganglions lymphatiques) quand les autres techniques font défaut ou ne sont pas réalisables. La sécurité de la technique se concentre sur l'emploi d'un échoendoscope à balayage linéaire avec une aiguille de petit calibre pour biopsier les lésions solides. Les limitations majeures dans l'élargissement des applications de la PAF-EE sont les coûts élevés de l'équipement et la pénurie de praticiens capables de réaliser cette procédure. Toutefois, la PAF-EE fait désormais partie intégrante de l'algorithme de stadification préopératoire de différentes tumeurs (œsophagiennes, pulmonaires, etc.).

SUMMARY

EUS FNA is a sensitive and accurate technique for establishing a tissue diagnosis for peri-luminal lesions (e.g. lymph nodes) when other techniques have failed or are not possible. The safety of the technique centers on employing a linear scanning echoprobe with a small gauge needle to biopsy solid lesions. The major limitation in the widespread application of EUS FNA has been the expense associated with the equipment and a shortage of individuals trained in performing the procedure. However, EUS FNA is being introduced in the preoperative staging algorithm of different tumors (esophagus, lung, etc.).

INTRODUCTION

Bien que la tomодensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) permettent l'obtention d'informations anatomiques détaillées, l'écho-endoscopie (EE) possède l'avantage de pouvoir insérer une aiguille à biopsie au sein de lésions qui sont le plus souvent trop petites pour être visualisées par ces techniques complémentaires d'imagerie ou entourées de structures vasculaires empêchant toute biopsie par une approche transcutanée. Pour cette raison, l'EE continuera à être utilisée pour l'obtention d'un diagnostic tissulaire de façon peu invasive. A ce jour, la biopsie aspiration à l'aiguille fine guidée par écho-endoscopie (PAF-EE) a surtout été utilisée pour réaliser des prélèvements au niveau des ganglions lymphatiques et des masses tumorales [1]. Cependant, d'autres applications thérapeutiques (neurolyse du tronc coeliaque, drainage endoscopique de pseudo kystes pancréatiques, et même des cholangio-pancréatographies rétrogrades [2-4]) peuvent également être réalisées sous contrôle EE.

Cet article propose de : 1) Décrire l'équipement et la technique utilisés pour réaliser des PAF-EE ; 2) Revoir d'un œil critique les indications de la PAF-EE pour le diagnostic des ganglions lymphatiques, son efficacité diagnostique et la sécurité de la technique.

EQUIPEMENTS

Echo-endoscope

Les biopsies guidées par EE sont habituellement réalisées avec un échoendoscope linéaire électronique (GF-UC30P, GF-UCT160-OL5, Olympus Corporation ; FG-36UA, FG-32UX, Pentax Precision Instruments), qui permet la visualisation en temps réel de la progression de l'aiguille dans l'espace péri-luminal, permettant d'éviter la ponction accidentelle de vaisseaux sanguins avoisinants. Bien que l'on ait décrit des PAF-EE avec l'écho endoscope radial, l'impossibilité de visualiser l'aiguille lors de sa progression vers la cible peut causer de sérieuses complications comme l'ont rapporté Gress *et al.* [5].

Il y a quelques années, un instrument mécanique à balayage linéaire (GF-UM30P, Olympus Corporation), utilisant un système de miroir pivotant, a été proposé pour permettre la biopsie de lésions sous contrôle EE. Quoique les résultats préliminaires fussent prometteurs [6], l'équipement électronique semble posséder quelques avantages sur le système mécanique à balayage linéaire, incluant notamment une meilleure résolution dans l'échelle des gris, des possibilités de Doppler, et une visualisation accrue de l'aiguille dans le champ ultrasonore. Actuellement, l'équipement électronique est le plus fréquemment utilisé pour la réalisation des biopsies EE guidées.

Tirés à part : D^r E. Vazquez-Sequeiros, C/ Diego de Torres 9-3^o A. Alcalá de Henares, 28801 Madrid (Spain).

Mots-clés : écho-endoscopie, ganglion, ponction à l'aiguille fine.

Key words : echo-endoscopy, fine needle aspiration (FNA), lymph node.

Aiguilles à biopsies

Différents types d'aiguilles pour la réalisation des PAF-EE sont actuellement disponibles, et permettent d'obtenir des cellules d'une lésion cible pour un diagnostic cytologique. Les firmes Wilson Cook Company, GIP Mediglobe et Olympus Corporation ont développé de façon indépendante, un système d'aiguille engainé par un cathéter en fil d'acier spiralé. Ce type d'aiguille dispose d'un mécanisme au niveau d'une poignée qui s'adapte à l'extrémité proximale du canal à biopsie de l'écho-endoscope. Les calibres des aiguilles sont disponibles de 19 à 22 Gauge avec une profondeur de pénétration allant jusqu'à 10 cm. Toutes les aiguilles possèdent également un stylet central biseauté qui se termine au bout de l'aiguille afin de réduire le risque de contamination du prélèvement. La firme Wilson Cook a récemment développé une aiguille à biopsie Tru-cut de 19 Gauge permettant d'obtenir une carotte tissulaire pour examen histologique [7]. L'avantage majeur de cette aiguille, fournissant une carotte tissulaire et non des cellules (aiguilles conventionnelles), est de permettre la réalisation d'analyses immunohistochimiques sophistiquées du prélèvement. Ces analyses complémentaires sont d'une aide précieuse pour le diagnostic spécifique de sous-types de lymphomes, non fourni sur les seules bases des caractéristiques cellulaires. Citons également les tumeurs stromales gastrointestinales (GIST), la recherche de la présence de récepteurs hormonaux dans les métastases du cancer du sein, etc.

TECHNIQUE DE LA PAF-EE

Il faut souligner que la technique de PAF-EE repose entièrement sur la visualisation ultrasonore. Dans notre expérience, la visualisation endoscopique des images n'aide qu'en cas de localisation de petites lésions sous muqueuses qu'il est parfois difficile à identifier initialement à l'aide des seules images ultrasonores.

Le maintien du positionnement de l'endoscope adjacent au site de ponction peut être difficile, tout spécialement pour ces lésions situées dans le second duodénum. Dans cette localisation, le fait de tourner l'endoscope médialement dans le but de cibler la lésion, peut éjecter l'endoscope en arrière dans l'estomac, situation rencontrée en CPRE lors du redressement de l'endoscope pour le cathétérisme de la papille. Pour ces raisons, la PAF-EE de lésions situées dans le voisinage du second duodénum (par ex. adénopathie péripancréatique ou masse céphalique pancréatique) nécessite parfois d'utiliser la position longue de l'endoscope afin de permettre l'angulation de visualisation appropriée. Gonfler modérément le ballon peut également aider à stabiliser l'extrémité de l'endoscope. Le remplissage modéré du ballon et l'aspiration répétée de l'air au niveau du site de ponction améliorent habituellement la fenêtre acoustique. L'érecteur devrait être complè-

tement relâché afin de faciliter le passage de l'aiguille à l'extrémité distale de l'échoendoscope. Une fois la lésion cible identifiée en EE, l'aiguille est lentement avancée jusqu'à sa visualisation dans le champ ultrasonore. L'aiguille sera visualisée à partir de la portion supérieure droite de l'image avec une direction vers le coin inférieur gauche de l'écran. L'érecteur peut être utilisé pour corriger la direction du trajet de l'aiguille. La pénétration de l'aiguille au sein de la lésion peut s'avérer difficile, nécessitant parfois un mouvement rapide pour traverser la paroi gastro-intestinale. Lorsque l'aiguille a pénétré la lésion, le stylet est enlevé et une pression négative est appliquée avec l'aide d'une seringue de 10 CC fixée à la poignée de l'aiguille pendant que 5 à 10 mouvements d'aller et venue sont réalisés dans la lésion. L'importance de la pression négative utilisée devrait être adaptée au type de lésion à biopsier. Avant le retrait de l'aiguille hors de la lésion, la pression négative est supprimée. L'aiguille est rétractée dans la gaine et la poignée de l'endoscope est dévissée. Le tout est amené sur un plan de travail pour la préparation des lames. Le matériel obtenu est projeté au moyen d'une seringue remplie d'air, sur une lame de verre porte-objet, annotée du nom du patient et du numéro de passage de l'aiguille. Une lame est séchée à l'air en vue d'une lecture extemporanée sur le site et les autres lames sont fixées soit à l'éthanol soit à la laque pour une lecture ultérieure. Une solution de conservation qui permettra la réalisation d'une cytométrie de flux ou un milieu de culture peut également être utilisée si l'on suspecte un lymphome ou un foyer infectieux. Après expulsion du matériel sur les lames, un rinçage de l'aiguille au liquide physiologique est effectué afin de recueillir du matériel cytologique qui sera inclus dans un bloc cellulaire. L'aiguille est purgée par de l'air de tout résidu liquidien, le stylet est réinséré et la totalité de l'instrument est réassemblée pour un nouveau passage.

L'évaluation cytopathologique sur le site pendant la procédure est parfois capitale. A la différence des techniques standard guidées par radiographie, L'EE peut identifier des zones d'échogénicité différentes au sein de la lésion. Dans ce cas, lorsque le pathologiste décrit une nécrose importante sans présence de matériel permettant un diagnostic, les prélèvements ultérieurs devraient être réalisés en périphérie de la lésion ou dans une zone qui ne présente pas la même échostructure que la région biopsiée auparavant et ce, afin d'obtenir du matériel non nécrosé.

Le nombre de passages de l'aiguille pour l'obtention d'un prélèvement contributif va dépendre du site de l'aspiration et du degré de différenciation de la tumeur, comme l'ont bien démontré dans leur étude Erickson *et al.* [8]. Cinq à six passages pour les masses pancréatiques et deux à trois pour les ganglions lymphatiques semblent correspondre au nombre adéquat de passages nécessaires à l'établissement d'un diagnostic. La disponibilité d'un cytologiste sur le site peut réduire le nombre de passages nécessaires.

Quand l'aiguille Tru-cut est utilisée pour l'obtention de biopsies en lieu et place des aiguilles conven-

tionnelles pour la cytologie, la technique sera un peu différente. Une fois la lésion atteinte par l'aiguille, l'endoscope doit être redressé et à ce moment, le mécanisme à ressort est enclenché et la guillotine rapidement avancée sur la plaque métallique afin de sectionner une carotte tissulaire. Même si ce type d'aiguille paraît sûr et efficace, des problèmes techniques peuvent se produire en cas de biopsies réalisées à partir du duodénum ou en cas de biopsies à partir d'autres localisations où l'endoscope est courbé au moment du prélèvement. Dans ces cas, l'échantillon obtenu peut être trop petit ou fragmenté, et par conséquent insuffisant pour le diagnostic.

Le rôle des antibiotiques lors des PAF-EE est incertain. De façon empirique, nous appliquons une prophylaxie chez tout patient subissant une biopsie d'une lésion périrectale (ganglion lymphatique, masse) ou de lésions kystiques quel qu'en soit le type par une quinolone *per os* avant l'acte et 48 heures après. Cette approche est soutenue par des données récentes rapportant qu'une bactériémie peut survenir chez des patients subissant une PAF-EE de lésions solides [9]. On ne sait pas si une antibioprofylaxie doit être réalisée chez tous les patients.

Une autre précaution au regard d'une contamination de l'aiguille devrait être prise. Même si les aiguilles ont un stylet, qui théoriquement minimise le risque de contamination, on peut parfois identifier des cellules normales de muqueuse gastrointestinales contaminant les prélèvements aspirés [1]. Pour cette raison, lors de la biopsie d'une adénopathie au travers d'une région du tractus gastro-intestinal envahie par une tumeur, on n'est jamais certain que cette méthode soit fiable ou non pour la stadification ganglionnaire locale. La biopsie à l'aiguille Tru-cut peut probablement éviter ce type de problème.

APPRENTISSAGE

Peu de données sont disponibles à ce sujet. Nous pensons que le praticien devrait être confirmé dans son aptitude à interpréter les images EE avant d'envisager la réalisation de PAF-EE. Une période d'apprentissage non inférieure à 6 mois, sous la supervision directe d'un endosonographe largement expérimenté dans ce domaine serait souhaitable. Toutefois, si cet accès à l'apprentissage est limité, la participation active à un enseignement pratique sur des animaux vivants peut être utile pour se familiariser au maniement de l'échoendoscope et à celui de l'aiguille. Nous pensons également que la pratique de la PAF-EE chez des patients devrait débiter par des prélèvements d'adénopathies de localisations péri-œsophagiennes ou périgastriques puisque ces lésions ne requièrent que peu d'aptitudes techniques. Une fois obtenue la confiance suffisante en la technique de prélèvements, on est en droit de se lancer dans l'abord de lésions plus difficiles telles que celles localisées dans le duodénum (adénopathies et masses pancréatiques).

LYMPHADÉNOPATHIES PÉRI-INTESTINALES

La détermination préopératoire de la nature des adénopathies péri-intestinales est nécessaire pour certains cancers gastro-intestinaux comme les carcinomes œsophagiens, gastriques, rectaux et pancréatiques, afin d'orienter au mieux la prise en charge thérapeutique. Les critères EE suggérant une invasion des ganglions lymphatiques ont été décrits et couramment utilisés en pratique clinique. En dépit de la grande sensibilité reconnue pour ces critères, leur manque de spécificité a en fait limité son utilité clinique [10]. La PAF-EE accroît l'exactitude de la stadification ganglionnaire, comme l'ont démontré plusieurs auteurs [1, 5, 11-13], avec une sensibilité globale, une spécificité et une exactitude de 87 %, 97 % et 90 %, respectivement (Tableau I).

TABLEAU I
CARACTÉRISTIQUES OPÉRATOIRES DE LA PAF-EE
DES ADÉNOPATHIES PÉRI-INTESTINALES

	N	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Exactitude (%)
Wiersema <i>et al.</i> [1]	192	92	93	92
Gress <i>et al.</i> [5]	56	-	-	93
Binmoeller <i>et al.</i> [11]	43	91	100	95
Williams <i>et al.</i> [13]	160	85	100	89
Reed <i>et al.</i> [17]	57	72	97	86
Total	508	87	97	90

Chez les patients ayant un carcinome œsophagien, la stadification ganglionnaire préopératoire est particulièrement importante. La présence d'adénopathie au niveau du tronc coeliaque signe une maladie non résécable, tandis que la présence d'adénopathie maligne locorégionale sera traitée par un traitement néo adjuvant avant chirurgie afin d'accroître les taux de survie [14]. Tandis que l'exactitude diagnostique de l'EE pour la stadification ganglionnaire est proche de 80 % chez les patients avec cancer œsophagien, quelques études rétrospectives suggèrent que grâce à la PAF-EE, celle-ci peut atteindre 93 % [15-17]. Dans une publication récente, les performances de la TDM hélicoïdale, de l'EE et de la PAF-EE ont été comparées de façon prospective et à l'aveugle [18]. Les résultats de cette étude confirment que la PAF-EE constitue la technique la plus performante en ce qui concerne la sensibilité et l'exactitude diagnostique pour la stadification ganglionnaire préopératoire du carcinome œsophagien (Tableau II) [18]. De plus, les résultats ont montré que même si les données fournies par la TDM, l'EE et la PAF-EE avaient un impact significatif sur les décisions thérapeutiques (77 % des patients voyaient une modification de traitement sur base des découvertes de l'imagerie), la PAF-EE était bien la modalité qui avait le plus d'impact sur le traitement [18]. En se basant sur ces résultats, il semble raisonnable d'inclure la PAF-EE dans le bilan d'extension préopératoire du carcinome

œsophagien, car il s'agit d'une technique précise qui influence de façon significative la prise en charge thérapeutique. Le même groupe a proposé une approche sélective de la PAF-EE pour la stadification du cancer œsophagien [19]. Ce groupe pose comme postulat que la PAF-EE peut être évitée en présence d'un certain nombre de critères échocardiographiques assurant ainsi une valeur prédictive positive ou négative suffisante (100 %) [19]. Cela devrait être le cas de patients qui présentent des adénopathies avec une valeur prédictive de ≥ 6 (valeur prédictive positive : 100 %) ou \leq (valeur prédictive négative : 100 %) pour les critères EE récemment modifiés de l'évaluation des ganglions : 1) ganglion arrondi ; 2) à limite nette ; 3) de ≥ 5 mm de largeur ; 4) hypoéchogène ; 5) localisé au niveau du tronc coeliaque ; 6) tumeur T3/4 à l'examen EE ; 7) ≥ 5 adénopathies à l'EE [19]. Cette approche sélective peut éviter la réalisation de la PAF-EE chez 42 % (95 % CI : 35-51 %) des patients ayant un cancer œsophagien, économisant de ce fait en moyenne 117 \$ par patient examiné (selon la prévision 2004 de l'US Medicare Fee) [19].

Même si la PAF-EE des adénopathies péri-intestinales et périœsophagiennes s'est avérée utile dans le diagnostic des lymphomes non-Hodgkiniens [20-21], peu de données sont disponibles pour l'instant et des études complémentaires sont nécessaires en ce domaine pour déterminer l'utilité de la PAF-EE, et également du rôle de la cytométrie de flux et des biopsies tissulaires pour améliorer le score diagnostique. Nous sommes persuadés que la nouvelle aiguille Tru-cut permettra une meilleure caractérisation (immunohistochimie) pour ce type de maladie lymphoproliférative.

TABLEAU II
TDM HÉLICOÏDALE VERSUS EE VERSUS PAF-EE
POUR LA STADIFICATION N
DES CARCINOMES ŒSOPHAGIENS [18]

	Sensibilité	Spécificité	Exactitude
TDM	14/48 29 % (17 %, 44 %)	25/28 89 % (72 %, 98 %)	39/76 51 % (40 %, 63 %)
EE	34/48 71 % (56 %, 83 %)	22/28 79 % (59 %, 92 %)	56/76 74 % (62 %, 83 %)
PAF-EE	40/48 83 % (70 %, 93 %)	26/28 93 % (77 %, 99 %)	66/76 87 % (77 %, 94 %)
Valeur p	Sensibilité	Spécificité	Exactitude
TDM vs EE	< 0.001*	0.257	0.003*
TDM vs PAF-EE	< 0.001*	0.655	< 0.001*
EE vs PAF-EE	0.058	0.102	0.012*

* Significant at Bonferroni $\alpha = 0.017$ (= 0.05/3) (McNemar's test).
Les données sont présentées comme : n % (95 % C.I.).

On a également souligné le rôle important joué par la PAF-EE dans le cancer du rectum. Les patients ayant des lésions rectales N1 ont un risque accru (20 %) de récidive locale après traitement chirurgical seul, et ce taux de récidive peut significativement être réduit par l'application d'une radiothérapie préopératoire. Des comptes-rendus initiaux ont suggéré que la PAF-EE dans le cadre de la stadification ganglion-

naire du cancer rectal avait une sensibilité, une spécificité et une exactitude de plus de 90 %, supérieure à ce qui est décrit pour l'EE seule [1]. Cependant, une étude récente contrôlée a suggéré que la PAF-EE ne serait pas significativement supérieure à l'EE pour la stadification ganglionnaire du cancer rectal, et de façon plus importante encore que les données fournies par la PAF-EE ne modifieraient les décisions thérapeutiques que pour une petite proportion de patients porteurs d'une tumeur à un stade précoce [22]. Sur base de ces données, la PAF-EE des adénopathies périrectales reste controversée et ne devrait pas être conseillée.

Lymphadénopathies médiastinales

L'œsophage constitue une approche commode au médiastin postérieur. Les ganglions lymphatiques des aires sous-carénares, aortico-pulmonaires et périœsophagiennes sont facilement biopsiés par EE. Ceci est tout particulièrement important pour les cancers pulmonaires non à petites cellules, où la présence d'adénopathies métastatiques médiastinales contralatérales exclut toute résection chirurgicale curative. De plus, la stadification ganglionnaire médiastinale ipsilatérale est importante d'un point de vue pronostique et peut être utile dans la stadification de patients en vue d'un traitement néoadjuvant préalable à la résection.

Ces dernières années, plusieurs articles ont démontré les capacités remarquables de la PAF-EE pour biopsier les adénopathies médiastinales. Le tableau III montre les caractéristiques diagnostiques de la PAF-EE des ganglions lymphatiques médiastinaux, telles que les rapportent certains articles [13, 23-31]. La PAF-EE peut aussi être utile dans le diagnostic d'autres masses médiastinales telles que la tuberculose, la sarcoïdose et le lymphome non-Hodgkinien.

Dans l'article de Gress *et al.* [25], 24 patients souffrant de cancers pulmonaires non à petites cellules (NSCLC) furent étudiés au moyen de la PAF-EE. Seul, un patient ayant une tumeur focale de 2 mm au sein d'un ganglion lymphatique, fut stadifié de façon non correcte par cette technique, avec pour résultat une excellente exactitude de 96 %. Dans un autre article publié cette année, Fritscher-Ravens *et al.* [30] ont étudié 14 patients avec NSCLC, et ayant une PAF transbronchique préalable négative. Dans cette étude, la sensibilité, la spécificité et l'exactitude de la PAF-EE pour la stadification ganglionnaire étaient de 96 %, 100 % et 97 % respectivement. Les résultats prometteurs de ces études princeps, ont été reproduits par d'autres groupes dans des études ultérieures [31]. Dans une étude évaluant 29 patients NSCLC et des adénopathies médiastinales au moyen de la TDM, de l'EE et de la PAF-EE, la technique de PAF-EE fut significativement supérieure quant à la précision diagnostique, à la TDM 100 % vs 79 % ($p < 0.01$), ou à l'EE seule. Une seule complication mineure (1 %) fut documentée. Elle consistait en la survenue de fièvre 24 heures après la réalisation de l'acte et fut simplement traitée par une antibiothérapie orale, démontrant ainsi la sécurité de la technique.

TABLEAU III
 CARACTÉRISTIQUES DIAGNOSTIQUES DE LA PAF-EE
 POUR LES LYMPHADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES

	N	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Exactitude (%)
Williams <i>et al.</i> [13]	60	87	100	90
Giovannini <i>et al.</i> [23]	24	81	100	83
Silvestri <i>et al.</i> [24]	26	89	100	92
Gress <i>et al.</i> [25]	24	93	100	96
Hunerbein <i>et al.</i> [26]	25	89	83	-
Janssen <i>et al.</i> [27]	35	-	-	91
Serna <i>et al.</i> [28]	7	86	100	86
Wiersema <i>et al.</i> [29]	48	88	100	90
Fritscher-Ravens <i>et al.</i> [30]	35	96	100	97
Wiersema <i>et al.</i> [31]	86	96	94	95
TOTAL	370	91	97	92

Une analyse du coût comparant la PAF-EE, la médiastinoscopie et la thoracotomie dans la stadification des NSCLC a été réalisée par Gress *et al.* Cette analyse a démontré que l'EE avait le meilleur rapport coût efficacité en comparaison aux autres techniques [25]. Ces différences de coût se basèrent

largement sur l'évaluation des coûts du séjour hospitalier et de la salle d'opération liés à chacune de ces procédures. La PAF-EE réalisée en ambulatoire et sous sédation consciente l'emportait avantageusement sur toutes les autres techniques. Ce gain financier semble applicable à d'autres centres hospitaliers et à d'autres pays et peut se rapporter à d'autres pathologies nécessitant une confirmation diagnostique tissulaire de l'état ganglionnaire.

SÉCURITÉ

Bien que la PAF-EE de lésions kystiques puissent se compliquer de phénomènes infectieux ou d'hémorragies, plusieurs auteurs ont démontré que la PAF-EE est une technique sûre [1, 13]. Dans les plus grandes séries publiées à ce jour [1], il n'y eu que 5 complications sur 554 biopsies consécutives de masses ou de ganglions lymphatiques (< 1 %). Toutes ces complications sont survenues sur des lésions non solides (et non sur des biopsies de ganglions lymphatiques).

RÉFÉRENCES

- Wiersema MJ, Vilmann P, Giovannini M, Chang KJ, Wiersema LM. Endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy: diagnostic accuracy and complication assessment. *Gastroenterology* 1997; 112: 1087-95.
- Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 656-62.
- Giovannini M, Bernardini D, Seitz JF. Cystogastrostomy entirely performed under endosonography guidance for pancreatic pseudocyst: results in six patients [see comments]. *Gastrointest Endosc* 1998; 48: 200-3.
- Wiersema MJ, Sandusky D, Carr R, Wiersema LM, Erdel WC, Frederick PK. Endosonography-guided cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1996; 43: 102-6.
- Gress FG, Hawes RH, Savides TJ, Ikenberry SO, Lehman GA. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy using linear array and radial scanning endosonography [see comments]. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 243-50.
- Sahai AV, Schembre D, Stevens PD, Chak A, Isenberg G, Lightdale CJ, Sivak MV, Hawes RH. A multicenter U.S. experience with EUS-guided fine-needle aspiration using the Olympus GF-UM30P echoendoscope: safety and effectiveness. *Gastrointest Endosc* 1999; 50: 792-6.
- Wiersema MJ, Levy MJ, Harewood GC, Vazquez-Sequeiros E, Jondal ML, Wiersema LM. Initial experience with endosonography (EUS) guided trucut needle biopsy of perigastric organs. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 275-9.
- Erickson RA, Sayage-Rabie Lubna, Beissner SR. Factors predicting the number of EUS-guided fine needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 184-90.
- Levy MJ, Norton I, Wiersema MJ, Schwartz DA, Clain JE, Vazquez-Sequeiros E, Zinsmeister AR, Jondal ML. Prospective Risk Assessment of Bacteremia in Patients Undergoing Endoscopic Ultrasound Guided Fine Needle Aspiration (EUS FNA). *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 672-9.
- Bhutani MS, Hawes RH, Hoffman BJ. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion. *Gastrointest Endosc* 1996; 45: 474-9.
- Binmoeller KF, Brand B, Thul R, Rathod V, Soehendra N. EUS-guided, fine-needle aspiration biopsy using a new mechanical scanning puncture echoendoscope [see comments]. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 335-40.
- Vilmann P, Hancke S, Henriksen FW, Jacobsen GK. Endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy of lesions in the upper gastrointestinal tract. *Gastrointest Endosc* 1995; 41: 230-5.
- Williams DB, Sahai AV, Aabakken L, Penman ID, Van Velse A, Webb J, Wilson M, Hoffman BJ, Hawes RH. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy: a large single centre experience. *Gut* 1999; 44: 720-6.
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma [see comments]. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-7.
- Rosch T, Lorenz R, Zenker K. Local staging and assessment of resectability in carcinoma of the esophagus, stomach and duodenum by endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 1992; 38: 460-7.
- Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wang KK, Affi A, Allen M, Deschamps C, Miller D, Salomao D, Wiersema MJ. Impact of endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration on lymph node staging in patients with esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 751-7.
- Reed CE, Mishra G, Sahai A, Hoffman BJ, Hawes RH. Esophageal cancer staging: improved accuracy by endoscopic ultrasound of celiac lymph nodes. *Ann Thor Surg* 1999; 67: 319-21.
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ, Clain JE, Norton ID, Levy M, Romero Y, Salomao D, Dierkhising R, Zinsmeister AR. Impact of lymph node staging on esophageal carcinoma therapy. *Gastroenterology* 2003; 125: 1626-35.
- Vazquez-Sequeiros E, Wiersema MJ. EUS FNA staging on esophageal carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126: 1499-500.
- Wiersema MJ, Gatzimos K, Nisi R, Wiersema LM. Staging of non-Hodgkin's gastric lymphoma with endosonography-guided fine-needle aspiration biopsy and flow cytometry. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 734-6.
- Lewis JD, Faigel DO, Dowdy Y, Sack MJ, Salhany KE, Haynes B, Fox KR, Ginsberg GG. Hodgkin's disease diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of a periduodenal lymph node. *Am J Gastro* 1998; 93: 834-6.

22. Harewood GC, Wiersema MJ, Nelson H, Maccarty RL, Olson JE, Clain JE, Ahlquist DA, Jondal ML. A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology* 2002; 123: 24-32.
23. Giovannini M, Seitz JF, Monges G, Perrier H, Rabbia I. Fine-needle aspiration cytology guided by endoscopic ultrasonography: results in 141 patients. *Endoscopy* 1995; 27: 171-7.
24. Silvestri GA, Hoffman BJ, Bhutani MS, Hawes RH, Coppage L, Sanders-Cliette A, et al. Endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer. *Ann Thor Surg* 1996; 61: 1441-6.
25. Gress FG, Savides TJ, Sandler A, Kesler K, Conces D, Cummings O, et al. Endoscopic ultrasonography, fine-needle aspiration biopsy guided by endoscopic ultrasonography, and computed tomography in the preoperative staging of non-small-cell lung cancer: a comparison study [see comments]. *Ann Intern Med* 1997; 127: 604-12.
26. Hunerbein M, Ghadimi BM, Haensch W, Schlag PM. Transesophageal biopsy of mediastinal and pulmonary tumors by means of endoscopic ultrasound guidance. *J Thor Cardiovasc Surg* 1998; 116: 554-9.
27. Janssen J, Johanns W, Luis W, Greiner L. Clinical significance of endoscopic ultrasound-guided transesophageal fine-needle aspiration biopsy of mediastinal lesions. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 1998; 123: 1402-9.
28. Serna DL, Aryan HE, Chang KJ, Brenner M, Tran LM, Chen TC. An early comparison between endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration and mediastinoscopy for diagnosis of mediastinal malignancy. *Am Surg* 1998; 64: 1014-8.
29. Wiersema MJ, Harada N, Daieghagh P, Beltz HF, Pfeiffer M, Allen K, et al. Evaluation of mediastinal lymphadenopathy with transesophageal endosonography guided fine needle aspiration biopsy. *Acta Endoscopica* 1998; 28: 7-19.
30. Fritscher-Ravens A, Soehendra N, Schirrow L, Sriram PV, Meyer A, Hauber HP, Pforte A. Role of transesophageal endosonography-guided fine needle aspiration in the diagnosis of lung cancer. *Chest* 2000; 117: 339-45.
31. Wiersema MJ, Vazquez-Sequeiros E, Wiersema LM. Evaluation of the nature of mediastinal lymph nodes by means of endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration. *Radiology* 2001; 219: 252-7.

INTRODUCTION

Although computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) permit detailed anatomic information to be obtained, the endoscopic ultrasound (EUS) technique appears to have an advantage by allowing placement of a biopsy needle into lesions which are often too small to be identified by these complimentary imaging techniques or too well encased by surrounding vascular structures to allow percutaneous biopsy methods to be used. For this reason, EUS will certainly continue to be employed for procurement of a tissue diagnosis in a minimally invasive fashion. To date, endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy (EUS FNA) has been mainly employed for biopsying peritoneal lymph nodes and masses [1]. However other therapeutic applications (celiac plexus neurolysis, endoscopic drainage of pancreatic pseudocysts, and even retrograde cholangiopancreatography [2-4]) can also be performed under EUS guidance.

This review article attempts to : 1) Describe the equipment and technique employed to perform EUS FNA ; 2) Critically review the indications of EUS FNA for lymph node diagnosis, its diagnostic efficacy and the safety profile of the technique.

EQUIPMENT

Echoendoscope

EUS FNA biopsies are typically performed with the electronic curved linear array echoendoscope (GF-UC30P, GF-UCT160-OL5, Olympus Corporation ; FG-36UA, FG-32UX, Pentax Precision Instruments), which permits real-time visualization of the needle as it is advanced into the peri-luminal space, allowing avoidance of accidental puncture of surrounding vessels. Although EUS FNA has also been described

using the radial echoendoscope, the impossibility of visualization of the needle when advancing to the target can result in serious complications, as reported by Gress et al. [5].

In recent years, a mechanical linear scanning probe (GF-UM30P, Olympus Corporation), which uses a rotating mirror system, has been introduced permitting biopsy of lesions under EUS guidance. Although preliminary results were promising [6], the electronic equipment seems to have some advantages over the mechanical linear scanning probe, including better gray scale resolution, Doppler capabilities, and enhanced visualization of the needle within the ultrasound plane of view. At present time, the electronic equipment is the echoendoscope more frequently employed for EUS guided biopsies.

Biopsy needle

Different types of needles are currently available to perform EUS FNA, allowing one to obtain cells from the target lesion for cytologic diagnosis. The Wilson-Cook Company, GIP Mediglobe and Olympus Corporation have independently developed a needle system ensheathed by a catheter with wire spiraling. This type of needle disposes of a handle mechanism as well, which is adapted to the proximal end of the biopsy channel of the ultrasound endoscope. Needles are available from 19 to 22 Gauge with a depth of penetration of up to 10 cm. All needles have, as well, a central stylet beveled to match the needle tip in order to reduce the risk of contamination of the sample. The Wilson-Cook Company has recently developed a 19 Gauge Tru-cut biopsy needle that allows one to obtain a core of tissue for histological examination [7]. The major advantage of this needle is that by providing a tissue core instead of cells (conventional needles) one may perform sophisticated immunohistochemical analysis in the sample that may help diagnose specific subtypes of lymphoma that cannot be diagnosed based on cyto-

logical features alone, gastrointestinal stromal tumors (GIST), presence of hormone receptors in breast cancer metastasis, etc.

Technique of EUS FNA

It should be noticed that the EUS FNA technique entirely relies on the ultrasound visualization. In our experience, the endoscopic image is not of much assistance other than in localizing some small subepithelial lesions which may be difficult to identify initially with ultrasound alone.

Maintenance of the scope position adjacent to the desired site of puncture can be difficult, especially for those lesions located in the second portion of the duodenum. In this location, when turning the scope medially to localize the target, it can easily result in falling back the echoendoscope into the stomach, as it happens in ERCP when shortening the scope for cannulation of the papilla. For these reasons, when performing EUS FNA of lesions around the second portion of the duodenum (e.g. peripancreatic lymph node or pancreatic head mass) occasionally one must go into a long scope position to allow the appropriate angle for imaging. Inflating the balloon to a moderate degree can also be useful to enhance the stability of the tip of the scope. Mild inflation of the balloon and periodical suction of air at the biopsy site are usually employed for better acoustic coupling. The elevator should be completely released to facilitate passage of the needle catheter at the distal end of the echoendoscope. Once the target lesion has been identified on EUS, the needle is slowly advanced until it can be seen within the ultrasound plane of view. Typically, the needle will be seen entering from the right side of the image and traversing toward the bottom left hand corner of the screen. The elevator can be used to correct the direction of the needle. Advancing of the needle into the target lesion can be difficult, requiring occasionally a swift jabbing motion to traverse the gastrointestinal wall. When the needle has entered the lesion of interest, the stylet is removed and negative pressure is applied with a 10 cc syringe attached to the handle of the needle, while 5 to 10 in and out movements of the needle are made within the lesion. The degree of negative pressure applied should be modified depending of the type of lesion biopsied. Prior to removing the needle, the negative pressure is released. The needle is retracted into the sheath and then the needle handle is unscrewed from the endoscope and brought over to a work surface for slide preparation. The material obtained is sprayed, with the help of an air filled syringe, onto glass slides labeled with the patient's name and pass number. One slide is air dried for on-site interpretation and the other slide is ethanol or spray fixed for later evaluation. A preservative solution which permits flow cytometry or culture media can also be employed if suspicion for lymphoma or infectious disease is present. After the material has been sprayed out onto the glass slides, a saline wash is performed through the needle to collect material to make a cell block. The needle is purged of any remaining fluid by using air, the stylet is reinserted and the entire needle device is reassembled for further use.

On site cytopathology assessment during the procedure can sometimes be crucial. Unlike standard radiographic guided techniques, EUS can identify different areas of echogenicity within the target lesion. In this setting, when the cytopathologist suggests significant necrosis but no diagnostic material on the sample, sampling should occur from the periphery of the lesion or from areas that do not have the same echo-texture as the region previously sampled to obtain viable material.

The number of needle passes needed for an adequate specimen will depend on the site of aspiration and the degree of tumor differentiation, as demonstrated in a study by Erickson et al. [8]. Five to 6 passes for pancreatic masses and 2 to 3 for lymph nodes seemed to be the adequate number of passes needed to establish a diagnosis in the same study. On site, cytologist availability may reduce the number of passes needed.

When the trucut needle is employed for biopsy instead of conventional cytology needles, the technique will be slightly different. Once we have reached the target lesion with the needle, the scope needs to be straightened and at that moment the spring loaded mechanism is fired, with the guillotine rapidly advancing over the metal tray to cut a tissue core. Although this type of needles appears to be safe and effective, technical problems may arise when biopsies are taken from the duodenum or in other locations where the echoendoscope is bent at the time of biopsy. In these situations the sample obtained may be small or fragmented, not being adequate for diagnosis.

The role of antibiotics for EUS FNA is unclear. We empirically prophylax all patients undergoing biopsy of a perirectal lesion (lymph node, mass) or any type of cystic lesion with an oral quinolone prior to and then for 48 hours after the biopsy. This approach is supported by recent data reporting bacteremia may occur in patients undergoing EUS FNA of solid lesions [9]. Whether antibiotic prophylaxis should be used in all patients is unknown.

Another precaution should be made, although current needles have a central stylet, which theoretically minimizes the risk of contamination, occasionally one can identify normal gastrointestinal mucosal cells contaminating the aspirated samples [1]. For this reason, when biopsying peri-luminal lymph nodes through an area of the gastrointestinal tract that is involved by tumor one cannot be sure whether or not this would be a reliable method of providing local lymph node staging information. The Tru-Cut needle biopsy may probably overcome these problems.

Training

Limited data are available regarding this issue. In our opinion, the physician should be very comfortable with their EUS image interpretation skills before performing EUS FNA. A training period not inferior to 6 months, under direct supervision of a physician with a wide experience in this field would be desirable. However, if one's access to training is limited, attending a course including participating in a live animal teaching

class can be helpful to obtain familiarity with the maneuvering of the EUS scope and the needle device. In our opinion, when starting to perform EUS FNA in patients, periesophageal or perigastric lymphadenopathy should be the first lesions to be sampled, since these lesions require less technical skills from the operator. Once a sufficient degree of comfort has been obtained with the biopsy technique, one can then practice on more difficult lesions such as those located in the duodenum (lymph nodes or pancreas masses).

Peri-intestinal Lymphadenopathy

Preoperative determination of the nature of peri-intestinal lymph nodes is needed in some gastrointestinal malignancies like esophageal, gastric, rectal or pancreatic carcinoma, in order to decide the type of treatment. EUS criteria suggestive of malignant involvement of lymph nodes have been described and are currently being employed in clinical practice. Despite the high sensitivity reported for these criteria, the lack of specificity, has limited somehow its utility [10]. EUS FNA appears to enhance peri-intestinal lymph node staging accuracy, as reported by several authors [1, 5, 11-13], with an overall sensitivity, specificity and accuracy of 87 %, 97 % and 90 %, respectively (Table I).

TABLE I
OPERATING CHARACTERISTICS OF EUS FNA
FOR PERI-INTESTINAL LYMPH NODES

	N	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Wiersema <i>et al.</i> [1]	192	92	93	92
Gress <i>et al.</i> [5]	56	-	-	93
Binmoeller <i>et al.</i> [11]	43	91	100	95
Williams <i>et al.</i> [13]	160	85	100	89
Reed <i>et al.</i> [17]	57	72	97	86
Overall	508	87	97	90

In patients with esophageal carcinoma preoperative lymph node staging is particularly important. Presence of malignant lymphadenopathy at the celiac axis represents unresectable disease, while if locoregional lymph node involvement is present, neoadjuvant therapy should be performed prior to surgery to increase survival [14]. While EUS lymph node staging accuracy has been reported to be close to 80 % in esophageal carcinoma patients, some retrospective reports have suggested EUS FNA may reach an excellent 93 % [15-17]. In a recent publication, performance characteristics of helical CT, EUS and EUS FNA for preoperative lymph node staging were compared in a prospective and blinded fashion [18]. Results from this study supported EUS FNA is the most sensitive and accurate technique for preoperative nodal staging of esophageal carcinoma (Table II) [18]. Furthermore, results showed that although CT, EUS and EUS FNA findings had a significant impact on treatment decision (77 % of patients had their treatment modified based on imaging techniques findings), EUS FNA was the

modality with a greater impact in patient therapy [18]. Based on these results, it appears reasonable to include EUS FNA in the preoperative staging of esophageal carcinoma, as it is an accurate technique that significantly influences therapy. The same group has proposed a selective EUS FNA approach for esophageal carcinoma staging [19]. This group postulates that EUS FNA may be avoided when a certain number of EUS lymph node criteria are present that provide a sufficient (100 %) positive or negative predictive value [19]. This would be the case of patients who present lymph nodes with ≥ 6 (positive predictive value: 100%) or ≤ 1 (negative predictive value: 100 %) of the newly modified EUS criteria for lymph node assessment: 1) roundness; 2) sharp border; 3) ≥ 5 mm in width; 4) hypoechogenicity; 5) location on celiac axis; 6) T3/4 tumor on EUS exam; 7) ≥ 5 lymph nodes on EUS exam [19]. This selective approach may avoid performing EUS FNA in 42 % (95 % CI: 35-51 %) of esophageal carcinoma patients, saving an average of \$117 per patient examined (as per the 2004 US Medicare Fee Schedule) [19].

TABLE II
HELICAL CT VERSUS EUS VERSUS EUS FNA FOR N
STAGE IN ESOPHAGEAL CARCINOMA PATIENTS [18]

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
CT	14/48 29 % (17 %, 44 %)	25/28 89 % (72 %, 98 %)	39/76 51 % (40 %, 63 %)
EUS	34/48 71 % (56 %, 83 %)	22/28 79 % (59 %, 92 %)	56/76 74 % (62 %, 83 %)
EUS FNA	40/48 83 % (70 %, 93 %)	26/28 93 % (77 %, 99 %)	66/76 87 % (77 %, 94 %)
p-value	Sensitivity	Spécificity	Accuracy
CT vs EUS	< 0.001*	0.257	0.003*
CT vs EUS FNA	< 0.001*	0.655	< 0.001*
EUS vs EUS FNA	0.058	0.102	0.012*

* Significant at Bonferroni $\alpha = 0.017$ (= 0.05/3) (McNemar's test).
Les données sont présentées comme : n % (95 % C.I.).

Although EUS FNA of peri-intestinal and peri-esophageal lymph nodes has been reported to be helpful in the diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma [20-21], limited data are still available and further study is needed in this area to determine the usefulness of EUS FNA in this setting, as well as the role of flow cytometry and core biopsy to enhance diagnosis. It is our believe that the new trucut needles will allow for better characterization (immunohistochemistry) of this type of lymphoproliferative disease.

It has been suggested that in patients with rectal carcinoma, EUS FNA may play an important role as well. Patients with N1 rectal lesions have an increased risk (20 %) of local recurrence following surgical therapy alone, and this recurrence rate may be significantly reduced by employing preoperative radiation therapy. Initial reports suggested EUS FNA for lymph node staging of rectal cancer has a sensitivity, specificity and accuracy over 90 %, superior to what is described for EUS alone [1]. However, a recent prospective controlled study has suggested EUS FNA is not signifi-

cantly superior to EUS for lymph node staging of rectal cancer, and more importantly EUS FNA findings will only modify treatment decision in a small proportion of patients with early stage disease [22]. Based on these data EUS FNA of perirectal lymph nodes is at least controversial, and should not be advised.

Mediastinal Lymphadenopathy

The esophagus provides a convenient conduct to the posterior mediastinum. Lymph nodes in the subcarinal, aorto-pulmonary and peri-esophageal regions are readily biopsied with EUS. This is of particular relevance in patients with non-small cell carcinoma of the lung, in which presence of contralateral mediastinal lymph node metastasis precludes surgical resection with curative intent. Furthermore, ipsilateral mediastinal lymph node staging is prognostically important and may be helpful in the stratification of patients for neo-adjuvant treatment prior to resection.

During the last few years several articles have demonstrated the excellent capabilities of EUS FNA for biopsying mediastinal lymph nodes. Table III summarizes the diagnostic characteristics of EUS FNA for mediastinal lymphadenopathy as reported in some of these articles [13, 23-31]. EUS FNA may also be useful in the diagnosis of other mediastinal mass lesions such as tuberculosis, sarcoid and non-Hodgkin's lymphoma.

TABLEAU III

CARACTÉRISTIQUES DIAGNOSTIQUES DE LA PAF-EE POUR LES LYMPHADÉNOPATHIES MÉDIASTINALES

	N	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Williams <i>et al.</i> [13]	60	87	100	90
Giovannini <i>et al.</i> [23]	24	81	100	83
Silvestri <i>et al.</i> [24]	26	89	100	92
Gress <i>et al.</i> [25]	24	93	100	96
Hunerbein <i>et al.</i> [26]	25	89	83	-
Janssen <i>et al.</i> [27]	35	-	-	91
Serna <i>et al.</i> [28]	7	86	100	86
Wiersema <i>et al.</i> [29]	48	88	100	90
Fritscher-Ravens <i>et al.</i> [30]	35	96	100	97
Wiersema <i>et al.</i> [31]	86	96	94	95
Overall	370	91	97	92

In the article by Gress *et al.* [25], 24 patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were studied by means of EUS FNA. Only one patient, with a 2 mm focus of tumor in the lymph node, was incorrectly staged by this technique, resulting in an excellent 96 % of accuracy. In another article published this year, Fritscher-Ravens *et al.* [30] studied 14 patients with NSCLC, and previous negative transbronchial FNA. In this study, sensitivity, specificity and accuracy of EUS FNA for lymph node staging was 96 %, 100 % and 97 % respectively. These promising results from initial studies, have been reproduced by other groups in posterior studies [31]. In a study evaluating twenty-nine patients with NSCLC and mediastinal lymph nodes by means of CT, EUS and EUS FNA, the EUS FNA technique was significantly more accurate than CT, 100 % vs 79 % ($p < 0.01$), or EUS alone. Only one minor complication (1 %) was documented, consisting in a patient who presented fever 24 hours after the procedure and was treated with oral antibiotics, demonstrating the safety of the technique.

A cost analysis comparing EUS FNA, mediastinoscopy and thoracotomy for staging of NSCLC was performed as well by Gress *et al.*, reporting that EUS was more cost-effective than the other techniques compared [25]. These differences in cost are largely based on the hospital stay and operating room costs incurred with each of these procedures, with the advantage for EUS FNA over the other techniques of being performed under conscious sedation in an out-patient basis. This benefit in cost may be applicable to different hospital settings and countries, as well as to other types of diseases that require tissue confirmation of the nodal status.

Safety

Although EUS FNA of cystic lesions seems to be more related with infectious or bleeding complications, as explained before, EUS FNA is a safe technique as demonstrated by several authors [1, 13]. In the largest series published to date [1], there were 5 complications in 554 consecutive mass or lymph node biopsies (< 1 %), all of them in non-solid lesions (not in lymph node biopsies).