

## Fattori condizionanti il risultato delle biopsie percutanee ecoguidate in oncologia

Franco ORSI<sup>1</sup> - Elena LOVATI<sup>2</sup> - Elvio DE FIORI<sup>1</sup>  
Rosario Francesco GRASSO<sup>3</sup> - Massimo BELLOMI<sup>1, 2</sup>

**Scopo.** Il prelievo citologico o istologico di una lesione neoplastica, sospetta o no, primitiva o metastatica, è sempre necessario, sia per giustificare che per definire il trattamento terapeutico. L'agobiopsia percutanea eseguita con la guida ecografica è la tecnica più diffusa, più rapida, semplice, sicura e meno costosa per eseguire il campionamento cellulare o tissutale. Ci si propone quindi di valutare retrospettivamente la capacità della biopsia ecoguidata di rispondere al quesito clinico, ottenendo un risultato diagnostico dalla procedura e di analizzare i diversi fattori che possono influire sulla adeguatezza diagnostica del materiale cellulare o tissutale prelevato.

**Materiale e metodi.** Il risultato di 1897 prelievi di materiale citologico o istologico, ottenuti con agobiopsia percutanea sotto guida ecografica in pazienti con sospetta lesione neoplastica è stato valutato in termini di adeguatezza o inadeguatezza a porre una diagnosi anatomopatologica sul materiale prelevato. I risultati sono stati valutati rispetto alla sede della lesione, al tipo (citologico o istologico) del prelievo e all'esperienza dell'operatore (numero di procedure eseguite).

**Risultati.** Il prelievo istologico ha permesso di ottenere un campione adeguato per la diagnosi in una percentuale di casi superiore a quella del prelievo citologico (94,63% vs 71,18%,  $p < 0,00001$ ). L'esperienza dell'operatore è risultato un fattore determinante il successo della procedura: gli operatori con un'esperienza inferiore a 50 procedure hanno infatti prelevato materiale inadeguato con una frequenza più che doppia (36,29% vs 15,9%) rispetto agli operatori con esperienza superiore; la differenza è statisticamente significativa per i prelievi istologici.

**Conclusioni.** L'apprendimento tecnico dell'operatore ecografista può ritenersi adeguato dopo una esperienza personale superiore a 50 procedure per quanto riguarda il prelievo microistologico, mentre l'apprendimento è continuo e progressivo per quanto riguarda l'ottimizzazione del prelievo citologico.

PAROLE CHIAVE: Agobiopsia - Ecografia interventistica - Tumori, diagnosi.

## *Factors affecting the results of ultrasound-guided percutaneous biopsy in oncology*

**Purpose.** Cytological or histological sampling of a neoplastic lesion, suspect or non-suspect for malignancy, either primary or metastatic, is always mandatory for indicating and planning the therapeutic work-up. Ultrasound-guided percutaneous needle biopsy is the most used technique for obtaining cellular or tissue samples, as it is quick, easy, reliable and less expensive than other techniques. The aim of this paper is to evaluate the efficacy of US-guided biopsy in responding to the clinical query with a diagnostic result, and to analyse the different factors that might influence the diagnostic adequacy of the sampled cellular or tissue material.

**Materials and methods.** The results of 1897 biopsies (either cytological or histological), obtained by percutaneous US guided technique in patients with a lesion suspect for neoplasm, were evaluated in terms of adequacy or inadequacy in obtaining a pathologic diagnosis. The results were analysed with regard to the site of the lesion, the sampling method (cytological or histological) and the expertise of the operator (in terms of number of formerly executed procedures).

**Results.** The difference in adequacy of histological vs cytological sampling resulted statistically significant (94.163% vs 71.18%,  $p < 0.00001$ ). The operator's former experience resulted the most important factor in determining the success of the procedure. The operators with an experience rate below 50 former procedure have, in fact, obtained inadequate material more than twice (36.29% vs 15.9%) compared to the more experienced operators: the difference was statistically significant for histological samplings.

**Conclusions.** The period of technical learning of operators may be considered adequate after a personal experience of almost 50 procedures learning or over for microhistological sampling; while the apprenticeship is continuous and progressive for optimisation of sampling by cytoaspiration.

KEY WORDS: Biopsy, needle - Ultrasonography, interventional - Neoplasms, diagnosis.

## Introduzione

Il prelievo di cellule o di frammenti tissutali eseguiti attraverso un ago posizionato per via percutanea, con la guida e sotto il controllo di tecniche di diagnostica per immagini, rappresenta uno strumento diagnostico di primaria importanza in campo oncologico. La diagnosi citologica o istologica si impone sia al momento della prima diagnosi di una lesione occupante spazio, che deve essere definita neoplastica o no, sia al momento del riscontro di una lesione in un

## *Introduction*

*The sampling of cells or tissue performed by percutaneous needle under guidance and control of Imaging techniques is a first rate diagnostic tool in oncology.*

*Cytological and/or histological diagnosis are mandatory both at first diagnosis of a space occupying lesion that has to be defined as neoplastic or non neoplastic, and at the moment of finding a new lesion, in an oncologic patient, for defining its metastatic or non metastatic nature, and again*

<sup>1</sup>Divisione di Radiologia - Istituto Europeo di Oncologia - Milano - <sup>2</sup>Istituto di Scienze Radiologiche - Università degli Studi - Milano - <sup>3</sup>Radiologia - Università Campus Biomedico - Roma.

Pervenuto alla Redazione il 15.4.2003; revisionato il 12.5.2003; restituito corretto il 4.7.2003; accettato per la pubblicazione il 28.7.2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. F. Orsi - Divisione di Radiologia - Istituto Europeo di Oncologia - Via Ripamonti, 435 - 20141 Milano MI - Tel. 02/57489055 - Fax 02/57489040 - E-mail: franco.orsi@ieo.it

paziente oncologico, per definirne la natura metastatica o primitiva, sia in presenza di una lesione residua dopo trattamento, per determinare la persistenza di malattia o la natura cicatriziale del tessuto. Il quesito clinico può perciò essere focalizzato sulla dimostrazione della presenza di cellule tumorali maligne, oppure sulla caratterizzazione della neoplasia. Spesso gli elementi diagnostici derivanti dall'imaging strumentale non sono sufficienti per una definizione patologica se non in modo superficiale e pertanto non adeguato per l'impostazione di una strategia terapeutica oncologica.

Il termine «biopsia», che correttamente significa «prelievo di tessuto vitale da sottoporre ad esame istologico a scopo diagnostico», viene utilizzato per praticità, nel presente articolo, per indicare i prelievi sia citologici che istologici effettuati con ago percutaneo.

Anche se la sede della lesione è il parametro più importante che condiziona la scelta del tipo di prelievo, l'indicazione clinica influenza questa scelta: per la caratterizzazione di parametri tissutali o biologici si rende infatti necessario quasi sempre il prelievo microistologico, mentre per determinare l'eventuale presenza di cellule tumorali è sufficiente un prelievo citologico.

L'indicazione alla biopsia di una lesione in ambito oncologico, non deve essere posta solo sulla base del suo riscontro delle sue caratteristiche in diagnostica strumentale, che ne definiscono il sospetto in senso neoplastico, ma soprattutto sulla valutazione dell'impatto clinico che la diagnosi precisa della sua natura ha sull'impostazione terapeutica.

L'analisi globale della situazione del paziente e delle possibilità di cura deve avere una rilevanza maggiore della mera diagnosi di natura di una lesione più o meno sospetta.

Il livello di importanza clinica, unito al grado di sospetto radiologico (lesione sospetta o lesione probabilmente benigna) influenzano, soprattutto nel caso di prelievo citologico, il numero di prelievi e/o di ripetizione della procedura.

Al di fuori del torace, encefalo e osso, la guida ecografica rappresenta la più comune modalità di esecuzione del prelievo per i vantaggi che essa offre rispetto alle altre metodiche: visualizzazione multiplanare e in tempo reale sia dell'ago che della lesione bersaglio e delle strutture adiacenti; facilità e rapidità di esecuzione; diffusione e versatilità della metodica; costi contenuti.

La capacità di rispondere al quesito clinico, ottenendo una risposta diagnostica dalla procedura, dipende da un insieme di fattori, quali l'habitus e la collaborazione del paziente, la sede e le caratteristiche della lesione, la scelta dell'ago, l'allestimento del materiale biottico e l'abilità degli operatori. La scelta dell'ago da impiegare, sia per i prelievi citologici che per quelli istologici, rappresenta spesso un fattore critico per la facilità, rapidità, precisione e risultato della procedura. Nell'ambito delle diverse tipologie di dimensioni, punte, mandrini, meccanismi di aspirazione o di taglio, l'ago viene scelto in relazione alla sede della lesione, al tipo e alla quantità di materiale necessario, e dunque al quesito clinico, alle preferenze e alla competenza dell'operatore. Il materiale prelevato deve essere trattato nel modo più corretto, al fine di ottimizzare e standardizzare il riconoscimento morfologico, la diagnosi microscopica ed eventuali indagini speciali tese a confermare la diagnosi. L'abilità dell'operatore che esegue la biopsia, di chi allestisce il mate-

*in case of a treatment residual lesion, to determine the persistence of the disease or cicatricial nature of tissues. The clinical query may concern the presence of malignant tumor cells or the characterisation of neoplasms. The diagnostic features of imaging are often insufficient for a pathologic definition and inadequate for planning an oncologic therapeutic strategy.*

*The word "biopsy", that literally means "sampling of live tissue for histological examination with diagnostic purpose", is used in this paper, to indicate both cytological and histological sampling, performed with percutaneous needle.*

*Although the site of the lesion is the most important factor conditioning the choice of the sampling technique, the clinical indication influences this choice: for the characterisation of tissue or biological parameters it is almost always necessary to perform a microhistological sampling, while a cytological sampling is sufficient for assessing the possible presence of tumor cells.*

*The indication for biopsing a lesion, in the oncologic field, should be based not only on the presence and features of a lesion suspect for malignancy, but mostly on the evaluation of the clinical impact that the precise diagnosis will have on the therapeutic work-up.*

*The overall analysis of the patient's conditions and of the treatment options should have more relevance than the mere diagnosis of nature of a suspect lesion.*

*The clinical relevance, together with the degree of radiologic influence, mostly in case of cytological sampling, the number of samples and/or of possible repetitions of the procedure.*

*With the exception of thorax, brain and bone, US is the most common guidance method for the execution of biopsy, because of the advantages it offers compared to other techniques: real time and multiplanar visualisation of needle, target lesion and surrounding structures; quick and easy execution; availability and versatility of the technique; reasonable costs.*

*The possibility to respond to the clinical query, obtaining a diagnostic response from the procedure, depends on a series of factors, such as the shape and co-operation of the patient, the site and characteristics of the lesion, the choice of the needle, the preparation of the sample and the ability of the operators. Choosing the needle, for both cytological and histological sampling, is often a critical factor affecting the easiness, rapidity, accuracy and result of the procedure. Considering the different types for dimension, tips, inner needles (sheath), cutting and vacuum mechanisms, shape of the cutting window etc., the needle is chosen according to the site of the lesion, the kind and amount of required material, according to the clinical query and the preferences and competence of the operator.*

*The sample material should be treated in the most correct way, in order to optimise and standardise the morphologic recognition, the microscopical diagnosis and possible special analysis necessary for confirming the diagnosis. The ability of the operator who performs the biopsy, of whom prepares the material, and of the pathologist, are very important factors.*

*The aim of this paper is to evaluate the different factors that might influence the diagnostic adequacy of US-guided*

riale e dell'anatomo-patologo che lo analizza costituiscono sicuramente un fattore importante.

Lo scopo del lavoro è di valutare i diversi fattori che possono influire sulla adeguatezza diagnostica del materiale cellulare o tissutale prelevato con ago sotto guida ecografica, quali il tipo di prelievo eseguito (agoaspirato o agobiopsia), la sede della lesione esaminata, l'esperienza dell'operatore in termini di quantità e tipo di procedure svolte. La ricerca si basa sull'analisi retrospettiva di 1897 biopsie percutanee ecoguidate effettuate in vari distretti corporei, esclusa la mammella.

## Materiale e metodi

Sono state valutate 1897 biopsie eseguite in 1821 pazienti nell'arco di 6 anni presso l'Istituto Europeo di Oncologia. In tutti i casi le indicazioni alla procedura sono state verificate dal medico radiologo; il paziente è stato informato della natura e dei rischi della procedura e la presenza di un difetto grave di coagulazione è stato escluso con il controllo del tempo di protrombina (>50%), del tempo parziale di tromboplastina e della conta piastrinica (>50000/mm<sup>3</sup>). L'esame è stato eseguito dopo disinfezione della cute del paziente (con iodopovidone per i prelievi microistologici e clorexidina e alcool etilico per quelli citologici) e dopo allestimento di un campo sterile attorno al distretto in esame. La sonda ecografica è stata rivestita da un telo sterile e da un apposito involucro copri-sonda che è stato posizionato successivamente al gel transonico.

La scelta della procedura, quando non condizionata dalle sedi della lesione, è stata basata sul quesito clinico: citologia per la ricerca di cellule neoplastiche per confermare la diagnosi di recidiva o di metastasi di una neoplasia nota e di istotipo conosciuto, istologia per la diagnosi di natura di una lesione o per la sua caratterizzazione biologica. Sono stati impiegati diversi tipi di aghi di differenti case produttrici: aghi non trancianti con punta a becco di flauto (come l'ago di Chiba), 25-20 G, associati o meno a sistemi di aspirazione; aghi trancianti a cassetto con punta conica, a corona o obliqua, sia automatici che semi-automatici (Tru Cut).

I prelievi sono stati eseguiti utilizzando sonde lineari o convex in relazione alla sede, con frequenza variabile da 3,5 MHz a 13 MHz, impiegando un ecografo Acuson Sequoia 512 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA - USA) o un Hitachi Eidos EUB 525 (Esaote Spa, Genova - Italia).

Il materiale prelevato per esame istologico è stato fissato in formalina tamponata al 10%, poiché la formalina è compatibile con la maggior parte delle colorazioni standard e speciali. Il materiale citologico è stato invece immediatamente strisciato su vetrini portaoggetto e fissato mediante immersione dei vetrini in alcool 95% per la colorazione Papanicolau o mediante essiccazione in aria per una colorazione panottica (May Grunwald Giemsa). Il materiale citologico residuo nell'ago, qualora sufficiente, è stato sospeso in soluzione fisiologica per il successivo allestimento di citoinclusi, una procedura che consente di ottenere dal centrifugato cellulare preparati allestibili con metodica istologica (inclusione e taglio). Il materiale è stato allestito da personale infermieristico o da medici in formazione.

Le agobiopsie sono state eseguite da 14 differenti operatori, 8 dei quali con un'esperienza inferiore a 50 procedure

*biopsy, such as the method of sampling (cytologic or histologic), the site of the lesion, the experience of the operator, in terms of number and technique of formerly performed procedures. The research is based on the retrospective analysis of 1897 US-guided percutaneous biopsies performed on different body sites, excluding breast.*

## Materials and methods

*1897 bioptical procedures in 1821 pts performed during six years were evaluated. In all cases the indications to the procedures were checked by a radiologist, the patient was informed on the nature and risks of the procedure, and the possible presence of a severe coagulation defect was excluded with a control of the prothrombin time (>50%), partial thromboplastin time, and platelets count (>50000/mm<sup>3</sup>).*

*The exam was executed after sterilisation of the skin (with iodopovidone for microhistological sampling and with cloxidine and ethyl alcohol for cytological sampling), and after preparation of a sterile field of the interested area. The US probe was wrapped in a sterile cloth and protected by a special probe preserving wrapper that was positioned after applying the trans-sonic gel.*

*The choice of procedure, when not conditioned by the site of the lesion, was based on the clinical query: cytology for searching neoplastic cells, to confirm diagnosis of recurrence or of metastases of a known neoplasm and of known histotype; histology for the diagnosis of nature of a lesion or for its biological characterisation.*

*Several models of needles, by different producers, were used: non-cutting needles with a short angle tip (as the Chiba needle), 25-20 G with or without aspirating systems; cutting needles with notched edge and conic, round or oblique tip, with automatic or semi-automatic cutting system.*

*The samplings were performed using linear or convex transducers, according to the site, with a frequency varying between 3.5 MHz and 13 MHz, with an Acuson Sequoia 512 (Siemens Medical Solutions, Mountain View, CA - USA) or a Hitachi Eidos EUB 525 (Esaote Spa, Genova - Italia).*

*The samples for histology were fixed in buffered formalin 10%, as formalin is compatible with most standard and special staining techniques. Cytological samplings, on the other end, were immediately smeared on slides and fixed by immersion in alcohol 95% for Papanicolau stain, or by desiccation in air for panoptic stain (May Grunwald Giemsa). The residual cytological material inside the needle, when sufficient, was suspended in a saline solution for an eventual preparation of cellular inclusions, to obtain histological sampling from the cellular centrifugated. The material was prepared either by nurses or doctors in training.*

*Fine needle biopsies were performed by 14 different operators: 8 out of 14 had an experience rate of less than 50 former procedures each (a total of 124 samplings), 4 had an experience rate of 50 to 300 former procedures each (a total of 824 samplings) and 2 were over 300 former procedure each (a total of 949 procedures).*

*The results were evaluated in terms of adequacy or non-*

TABELLA I. — Risultati dei prelievi eseguiti mediante agoaspirato ed agobiopsia. Test di indipendenza  $\chi^2$  di Pearson=197 ( $p<0.00001$ ).

	Positivo	Negativo	Inadeguato
Agoaspirati	261 (32,71%)	307 (38,47%)	230 (28,82%)
Agobiopsie	716 (65,15%)	324 (29,48%)	59 (5,37%)
Totale	977 (51,5%)	631 (31,76%)	286 (14,54%)

eseguite ciascuno (per un totale di 124 prelievi), 4 con un'esperienza compresa tra le 50 e le 300 procedure eseguite (824 totali) e 2 con più di 300 procedure svolte (949 procedure).

I risultati sono stati valutati in termini di prelievo adeguato o non adeguato, utilizzando il test di indipendenza del  $\chi^2$  di Pearson.

## Risultati

Le sedi di prelievo sono state: fegato (579), tiroide (325), prostata (309), linfonodi (283), tessuti molli (103), pancreas (90), masse addominali extra-epatiche ed extra-renali (71), rene (57), ghiandole salivari (53), altri distretti (27 prelievi, di cui 17 riguardavano materiale prelevato in sede di drenaggio di raccolte liquide).

Nel 41,07% dei casi è stato eseguito un agoaspirato per esame citologico (798 procedure), nel 57,93% è stata eseguita un'agobiopsia per esame microistologico (1099 procedure). Il prelievo è stato effettuato con agoaspirato nel 99,69% delle biopsie effettuate sulla tiroide, nel 94,33% di quelle effettuate sulle ghiandole salivari, nell'80,96% di quelle effettuate sui linfonodi e nel 75,55% di quelle sul pancreas. Il prelievo microistologico è stato utilizzato più spesso del citologico su prostata (98,39%), fegato (95,86%), masse addominali extra-epatiche (74,65%), rene (80,71%) e tessuti molli (51,46%).

Considerando globalmente entrambe le modalità di prelievo (citologico e istologico), il 51,5% del materiale prelevato (977 prelievi) è risultato positivo per la presenza di neoplasia, il 31,76% (631 prelievi) negativo e il 14,54% (289 prelievi) è risultato inadeguato per la diagnosi a causa dell'esiguità del materiale stesso, del suo non corretto allestimento o a causa della presenza di artefatti da fissazione. Dei prelievi ottenuti mediante agoaspirato, il 32,71% è risultato positivo (presenza di cellule neoplastiche), il 38,47% negativo e il 28,82% inadeguato. I prelievi microistologici sono risultati positivi nel 65,15%, negativi nel 29,48% e inadeguati nel 5,37% dei casi (tab. I). La differenza di adeguatezza tra prelievo citologico e istologico è statisticamente significativa ( $p<0,00001$ ).

Le sedi per le quali si è osservata una percentuale più elevata di prelievi inadeguati sono state: tiroide (33,53% di inadeguati), tessuti molli (26,21%), pancreas (22,22%), ghiandole salivari (20,75%) e rene (17,54%). La percentuale di prelievi inadeguati nelle altre sedi è risultata compresa tra 2,5% (prostata) e 7,25% (fegato). I risultati dei prelievi citologici e istologici nei singoli organi è riassunta nella tabella II.

Nel fegato i prelievi microistologici sono stati inadegua-

TABLE I.—Results of cytologic and histologic sampling. Pearson  $\chi^2$  statistic=197 ( $p<0.00001$ ).

	Positive	Negative	Inadequate
Needle aspiration	261 (32.71%)	307 (38.47%)	230 (28.82%)
Needle biopsies	716 (65.15%)	324 (29.48%)	59 (5.37%)
Total	977 (51.5%)	631 (31.76%)	286 (14.54%)

adequacy, using the Pearson's Chi-square test of independence.

## Results

The sampling sites were: liver (579), thyroid (325), prostate (309), lymph nodes (283), soft tissues (103), pancreas (90), extra-hepatic extra-renal abdominal masses (71), kidneys (57), salivary glands (53), other districts (27 samplings, 17 of those involved material obtained from the drainage of liquid collections).

In 41.07% of cases, a needle biopsy was executed for cytological exam (798 procedures), in 57.93% the biopsy was executed for microhistological exam (1099 procedures). Samplings were performed by needle aspiration in 99.69% of biopsies of the thyroid, in 94.33% of those performed on salivary glands, in 80.96% of those performed on lymph nodes and in 75.55% of those on the pancreas. Microhistological sampling was used more often than cytology in the prostate (98.39%), liver (95.86%), extra-hepatic abdominal masses (74.65%), kidneys (80.71%) and soft tissues (51.46%).

Considering both sampling methods (cytology or histology), 51.5% of obtained material (977 samples) resulted positive for neoplasm, 31.76% (631 samples) negative, and 14.54% (289 samples) resulted inadequate for diagnosis, due to the insufficient quantity of the material itself, of its incorrect preparation, or due to the presence of fixation artefacts. 32.71% of samples obtained by needle biopsy resulted positive (presence of neoplastic cells), 38.47% negative and 28.82% inadequate. Microhistological samplings resulted positive in 65.15%, negative in 29.48% and inadequate in 5.37% of cases (tab. I). The difference in the adequacy between cytology and histology sampling is statistically significant ( $p<0.00001$ ).

The sites where the highest percentage of inadequacy was observed were: thyroid (33.53% inadequate samples), soft tissues (26.21%), pancreas (22.22%), salivary glands (20.75%) and kidneys (17.54%). The percentage of inadequacies at other districts resulted between 2.5% (prostate) and 7.25% (liver). The results of cytological and histological samplings of the single organs is summarised in Table II.

At the liver, microhistological samplings were inadequate in 6.6% of cases, while 20.8% in cytology. At the pancreas, 75.5% of samplings were cytological, with inadequate results in 29.41% of cases, while none of the 22 microhis-



TABELLA III. — Percentuali di inadeguatezza ottenute per prelievi citologici ed istologici da operatori con diversa esperienza.

	<50 procedure	50-300	>300
Agoaspirati	35,71%	31,9%	27,16%
Agobiopsie	36,76%*	5,42%*	5%*
*) p<0,0001.			

ti nel 6,6% dei casi, mentre quelli citologici nel 20,8%. Nel pancreas, il 75,5% dei prelievi è stato citologico, con un risultato inadeguato nel 29,41% dei casi, mentre nessuno dei 22 prelievi microistologici è stato inadeguato. Sulla tiroide sono stati eseguiti 324 agoaspirati ed una agobiopsia: gli agoaspirati sono risultati positivi nel 16,35% dei casi, negativi nel 50% e inadeguati nel 33,64% dei casi. Sulle ghiandole salivari sono stati effettuati 50 agoaspirati (inadeguati nel 22% dei casi) e 3 agobiopsie (nessuna delle quali inadeguata). In linfonodi di vari distretti corporei gli agoaspirati sono stati inadeguati nel 24% dei casi, le agobiopsie nel 5,17%. Sulla prostata sono state effettuate 304 biopsie a sestate e 5 agoaspirati, il materiale prelevato è risultato positivo nel 42% dei casi, negativo nel 55,33% e inadeguato nel 2,5% dei casi.

Il materiale prelevato dagli operatori con un'esperienza inferiore alle 50 procedure svolte è risultato inadeguato nel 36,76% delle biopsie e nel 35,71% degli agoaspirati, con una percentuale complessiva di inadeguatezza del 36,29%. Gli operatori che hanno effettuato un numero di procedure compreso tra 50 e 300, hanno eseguito un prelievo inadeguato nel 31,9% degli agoaspirati e nel 5,42% delle biopsie, per un totale di inadeguatezza del 15,9%. Nei prelievi effettuati dai due operatori che hanno eseguito più di 300 procedure (rispettivamente 369 e 580 prelievi), la percentuale di inadeguatezza del materiale è stata complessivamente del 14,75%: in particolare del 10,68% per l'operatore che ha svolto più di 500 procedure e del 21,13% per l'altro operatore. Il prelievo citologico è risultato inadeguato nel 27,16% dei casi (22,22% per l'operatore più esperto e 31,27% per l'altro), mentre il prelievo microistologico si è rivelato inadeguato nel 5% circa dei casi per entrambi (tab. III). Per quanto riguarda i prelievi citologici, la differenza di risultati ottenuti dai tre gruppi di operatori non è risultata statisticamente significativa ( $p=0,9$ ). Per i prelievi istologici si osserva una differenza altamente significativa ( $p<0,00001$ ) tra gli operatori con minore esperienza e quelli dei due gruppi che hanno eseguito più di 50 prelievi.

Complicanze di tipo emorragico si sono verificate nello 0,3% delle procedure, nessuna delle quali ha richiesto intervento terapeutico; non si sono verificati altri tipi di complicanze.

## Discussione

L'esperienza dell'operatore è risultata il fattore più importante nel determinare il successo di una biopsia sotto guida ecografica. Gli operatori con un'esperienza inferiore alle 50

TABLE III.—Percentage of inadequate sampling obtained in cytological and histological biopsies different experience group of operating physicians.

	<50 procedures	50-300	>300
Needle aspiration	35.71%	31.9%	27.16%
Needle biopsies	36.76%*	5.42%*	5%*
*) p<0,0001.			

tological samplings was inadequate. 324 needle aspiration biopsies and 1 histological biopsy were performed at the thyroid: cytological biopsies were positive in 16.35% of cases, negative in 50% and inadequate in 33.64% of cases. 50 needle aspirations were performed at the salivary glands (inadequate in 22% of cases) and 3 histological biopsies (none inadequate). On lymph nodes, at various districts, needle aspiration samplings were inadequate in 24% of cases, histological biopsies in 5.17%. At the prostate, 304 histological sextant biopsies and 5 needle aspirations were performed: the material resulted positive in 42% of cases, negative in 55.33% and inadequate in 2,5% of cases.

Samples obtained by operators with an experience below 50 former procedures resulted inadequate in 36.76% of histological biopsies and in 35.71% of needle aspirations, with an overall inadequacy percentage of 36.29%. The operators with an experience rate of 50-300 former procedures, obtained inadequate results in 31.9% of needle aspirations and 5.42% in histological biopsies, with an overall inadequacy of 15.9%. In samplings performed by operators with over 300 former procedures (respectively 369 and 580 samplings), the overall percentage of inadequacy of the material was 14.75%, in particular: 10.68% for the operator with over 500 former procedures, and 21.13% for the other operator. Cytological sampling was inadequate in 27.16% of cases (22.22% for the more expert operator and 31.27% for the other), while microhistological sampling resulted inadequate in circa 5% of cases, for both operators (Tab. III). As far as cytological samplings are concerned, the difference in the results by the three groups of operators was not statistically significant ( $p=0.9$ ). In histological sampling, on the other end, the difference is highly significant ( $p<0.00001$ ) between the less expert operators and those of the other two groups with over 50 former procedures.

Complications, such as haemorrhages, are reported in 0.3% of procedures, none has required therapeutic treatment; no other complication, of any nature, was observed.

## Discussion

The experience of the operator resulted the most important factor in determining the success of a US-guided biopsy. The operators with an experience rate below 50 former procedure have, in fact, obtained inadequate material more than twice (36.29% vs 15.9%) compared to the more experienced operators ( $\chi^2=37.2$ ,  $p<.00001$ ). The difference in

procedure hanno infatti ottenuto materiale inadeguato dal prelievo con una frequenza più che doppia (36,29% vs 15,9%) rispetto agli operatori con esperienza superiore ( $\chi^2=37,2$ ,  $p<0,00001$ ). La differenza dei risultati è ancora più rilevante se vengono presi in considerazione i prelievi istologici con ago-biopsie (36,76% vs 5,42%). La differenza di risultati tra gli operatori più esperti (con più di 50 o più di 300 procedure alle spalle) non è significativa (15,9% vs 14,75%) e non cambia considerando le modalità di prelievo: 31,9% vs 27,16% per gli agoaspirati e 5,42% vs 5% per i prelievi microistologici. Appare invece considerevole, anche se statisticamente non significativo, il divario tra l'operatore che ha eseguito 580 procedure e quello che ne ha eseguite 369: essi ottengono rispettivamente il 10,68% e il 21,13% di prelievi inadeguati. La differenza si accentua ulteriormente per il prelievo citologico, dove i due operatori hanno ottenuto rispettivamente il 22,22% e il 31,27% di inadeguatezza.

Da questi dati risulta che l'elemento critico per l'acquisizione della adeguata competenza nell'esecuzione della biopsia, all'inizio dell'esperienza dell'operatore, è rappresentato dal prelievo microistologico. Con l'aumentare del numero di procedure svolte, la capacità di ottenere materiale microistologico adeguato diviene progressivamente uniforme tra i diversi operatori, mentre il divario nella capacità di ottenere un prelievo citologico adeguato diventa più evidente. Sembra pertanto che l'abilità nell'ottenere materiale per esame citologico venga acquisita solo dopo aver eseguito un numero di procedure molto elevato.

Il divario tra operatori con differente esperienza può dipendere da diversi fattori. La scarsa manualità nell'esecuzione del prelievo da parte degli operatori meno esperti può infatti comportare il non corretto posizionamento dell'ago all'interno della lesione, con conseguente esito negativo del prelievo, piuttosto che inadeguato. Tra gli operatori meno esperti la percentuale di esami negativi è stata però di poco superiore a quella ottenuta dagli altri operatori (35,71% vs 31,31%): ne consegue che, nel determinare il divario tra i differenti gruppi di operatori, devono concorrere altri fattori. L'allestimento del materiale prima dell'invio al laboratorio di anatomia patologica è un fattore critico: tuttavia non si è osservata alcuna correlazione tra i diversi operatori che hanno allestito il materiale, anche perché, nella grande maggioranza dei casi l'operazione è stata svolta dalla stessa infermiera. Ma alcuni fattori che influenzano la preparazione del materiale dipendono dall'abilità nell'esecuzione della biopsia: la presenza di una elevata quantità di sangue sul vetrino può diluire la cellularità del prelievo, rendendo insufficiente per la diagnosi il numero di cellule presenti su ciascun vetrino. Altri fattori che possono inficiare la adeguatezza del materiale prelevato, inducendo fenomeni di deterioramento cellulare, sono la contaminazione del prelievo da parte del liquido di disinfezione cutanea o da parte del gel transonico, che può essere fuoriuscito dall'involucro che riveste la sonda in seguito alla puntura accidentale durante la manovra. Il corretto allestimento del materiale è particolarmente importante per lesioni a prevalente componente fibrotica e per i sarcomi [1].

Anche la sede rappresenta un fattore importante nell'ottenere un prelievo adeguato: prima di tutto essa influenza la metodica con la quale viene eseguito il prelievo e il risultato dell'ago-aspirato è più spesso inadeguato (28,82%) rispet-

*results is even more evident if we consider the histology samples with needle-biopsies (36.76% vs 5.42%). The difference in results obtained by more expert operators (with over 50 or over 300 former procedures) is not significant (15.9% vs 14.75%) and does not change, even if we consider the sampling technique: 31.9% vs 27.16% for cytological needle aspirations and 5.42% vs 5% for microhistological sampling. The difference between the operator who executed 580 procedures and the one who performed 369, is considerable, although not statistically significant: they obtained respectively 10.68% and 21.13% of inadequate results. The difference further increases in cytological samplings, where the two operators respectively obtained 22.22% and 31.27% of inadequacies.*

*These data indicate that the critical element for obtaining a suitable competence for the execution of the biopsy, at the beginning of the operator's experience, is represented by the microhistological sampling. As the number of executed procedures increases, so does the ability of obtaining adequate microistological samplings, and it becomes progressively even among the different operators, while the difference in the ability of obtaining an adequate cytological sampling becomes more evident. It seems that the capability to obtain material for cytological examination is acquired only after the operator has performed an extremely high number of procedures.*

*The difference among operators with different experience may vary, depending on several factors. The poor manuality in the execution of the sampling by less experienced operators, may in fact involve the incorrect positioning of the needle inside the lesion, with consequent negative result of the sampling, other than inadequacy. Among less expert operators, the percentage of negative exams was but slightly superior than that obtained by the other operators (35.71% vs 31.31%): this indicates that other factors intervene in determining the difference among the different groups of operators. The preparation of the material, before it is sent to the pathologic lab, is a critical factor: anyway, no correlation was observed among the different operators who have prepared the material, probably and also because, in the majority of cases, this operation was performed by the same nurse. But some factors influencing the preparation of the material depend on the ability in performing the biopsy: the presence of an high amount of blood on the slide might dilute the cellularity of the sample, making the number of cells present on each slide insufficient for the diagnosis. Other factors that might interfere with the adequacy of the sample, inducing phenomena of cellular deterioration, are the contamination of the sample by skin disinfection liquids, or by the trans-sonic gel, that might spill out of the probe-preserving wrapping, as consequence of an accidental puncture during the manoeuvre. The correct preparation of the material is particularly important for those lesions with a prevalent fibrotic content and for sarcomas [1].*

*The site is also an important factor for obtaining an adequate sample: first it influences the technique by which the sampling is executed and the results of needle aspirations are more often inadequate (28.82%), when compared to biopsies (5.36%). In fact the thyroid, where in 99.69% of cases the sample was obtained by needle aspiration, is*

to alle agobiopsie (5,36%). La tiroide, ove il 99,69% del materiale è stato prelevato mediante agoaspirato, è infatti la sede in cui si è registrata la maggior percentuale di inadeguatezza (33,53%). Questo può dipendere anche dalla ricca vascolarizzazione della ghiandola e delle lesioni tiroidee, che rende più frequente l'inquinamento ematico del materiale, specialmente se l'ago viene mantenuto in sede troppo a lungo. L'attendibilità dell'esame citologico della tiroide è comunque molto alta e la biopsia è fondamentale nel percorso diagnostico, anche se deve essere ripetuta sino a ottenere materiale adeguato [2]. Anche nelle altre sedi in cui la percentuale di inadeguatezza è risultata più elevata, il prelievo è avvenuto prevalentemente mediante agoaspirato: è questo il caso del pancreas, in cui il materiale, citologico nel 75,55% dei casi, è risultato inadeguato nel 22,22% dei prelievi. Questo può dipendere anche dal fatto che le lesioni maligne pancreatiche sono spesso associate ad alterazioni di tipo flogistico, e ciò rende più difficoltosa sia l'individuazione ecografica della componente neoplastica della lesione, sia la diagnosi patologica sul solo materiale citologico [3]. Anche il materiale prelevato dalle ghiandole salivari e dai linfonodi, in prevalenza citologico (94,33% e 80,96% rispettivamente), ha mostrato un'elevata percentuale di inadeguatezza diagnostica (20,75% e 19,43% rispettivamente).

Nelle sedi sottoposte a prelievo microistologico, la percentuale di inadeguatezza è risultata minore: le agobiopsie eseguite su fegato, prostata e masse addominali sono state inadeguate solo nel 2,58-7,25% dei casi. In queste stesse sedi i pochi prelievi citologici eseguiti sono risultati inadeguati nel 5,5-40% dei casi. La possibilità di prelevare materiale microistologico influenza perciò in modo rilevante la probabilità di ottenere materiale adeguato.

Le linee guida SCVIR raccomandano una percentuale di successo dell'80% per le biopsie percutanee guidate dall'imaging in sedi extra-polmonari [4]. Questo risultato, nella nostra casistica di sole biopsie eco-guidate, è stato raggiunto solo dagli operatori con maggiore esperienza. In altri studi riguardanti biopsie ecoguidate di singoli distretti, sono state descritte percentuali di inadeguatezza solo parzialmente confrontabili con la nostra casistica: 4,7% per prelievi su masse addominali eseguiti in presenza del patologo (vs 6,4% della nostra casistica) [5]; 9% per biopsie epatiche (vs 7,5%) [6], 20-30% (vs il nostro 33,53%) per gli agoaspirati tiroidei [7]. In uno studio sulle biopsie addominali è stato ottenuto materiale inadeguato nell'11,7% dei casi, in particolare nell'11,1% delle biopsie epatiche, nel 13% di quelle pancreatiche e nel 14,3% di quelle renali [1].

La presenza del patologo durante la procedura, così come consigliato dalle linee guida SCVIR, può incrementare la percentuale di adeguatezza del materiale prelevato [4], anche se un recente studio su biopsie tiroidee non ha dimostrato una differenza significativa tra i prelievi effettuati con il patologo e quelli senza [7]. Nella nostra esperienza, la presenza del patologo potrebbe essere determinante soprattutto nella fase di allestimento del materiale citologico, che è risultato maggiormente suscettibile allo sviluppo di artefatti da non corretto allestimento; inoltre dai nostri dati emerge che l'operatore acquisisce solo dopo una lunga esperienza la capacità di allestire e prelevare correttamente questo tipo di materiale.

L'abilità dello staff dei patologo che analizza il materiale prelevato, la tecnologia degli ecografi e delle sonde, il nume-

*the site where the largest number of inadequacies was registered. (33.53%). This may also depend on the high vascularisation of the gland and of thyroid lesions, that results in a more frequent blood contamination of the material, especially if the needle is kept inside the lesion for too long. The reliability of cytological examination of the thyroid is anyway very high, and biopsy is mandatory in its diagnostic work-up, even in case it might have to be repeated over and over, until an adequate sample is obtained [2]. Also at other sites, where the inadequacy percentage resulted high, the sampling was mostly performed by needle aspiration: it is the case of the pancreas, where the material, cytological in 75.55% of cases, resulted inadequate in 22.22% of samplings. This might also depend on the fact that pancreatic malignant lesions are often associated with desmoplastic alterations that make, both the US visualisation of the neoplastic component of the lesion and the pathologic diagnosis on the sole cytological material, more difficult [3]. The material obtained from salivary glands and from lymph nodes, mostly cytological (94.33% and 80.96% respectively), has also shown a high percentage of diagnostic inadequacy (20.75% and 19.43% respectively).*

*At the sites submitted to microhistological sampling, the percentage of inadequacy resulted lower: the biopsies executed at the liver, prostate and abdominal masses resulted inadequate only in 2.58-7.25% of cases. At these same sites, the very few cytological samplings performed resulted inadequate in 5.5-40% of cases. Thus, the possibility to obtain microhistological material greatly influences the probability of obtaining an adequate sample.*

*SCVIR guidelines recommend a percentage of success of 80% for imaging guided percutaneous biopsies at extra-pulmonary sites [4]. In our series, of all US-guided biopsies, this rate of result was reached only by the more experienced operators. In other studies, concerning US guided biopsies of single districts, percentage rates of inadequacies were described, that are only partially comparable with our series: 4.7% for samplings of abdominal masses, executed at the presence of a pathologist (vs 6.4% of our series) [5]; 9% for liver biopsies (vs 7.5%) [6], 20-30% (vs our 33.53%) for thyroid needle aspirations [7]. In one study on biopsies of abdominal masses, inadequate material was obtained in 11.7% of cases, in particular in 11.1% in liver biopsies, in 13% of pancreatic biopsies and in 14.3% of kidney samplings [1].*

*The presence of a pathologist during the procedure, as suggested by SCVIR guidelines, may increase the adequacy percentage of the sampling [4], even if a recent study on thyroid biopsies could not demonstrate a significant difference between the samplings executed at the presence, and those in absence of a pathologist [7]. In our experience, the presence of the pathologist might be determinant mostly at the moment of preparation of the cytological material, as it is more susceptible of developing artefacts from incorrect preparation; furthermore, from our data, it is clear that the operator acquires the ability of correctly preparing this particular material only after a long experience.*

*The expertise of the pathologists' staff who analyse the samples, the technology of US devices and probes, the num-*

ro di passaggi effettuati sulla lesione e la collaborazione da parte del paziente sono altri fattori in grado di influenzare il successo diagnostico della procedura.

## Conclusioni

In conclusione, è possibile affermare che, al fine di ridurre la percentuale di inadeguatezza del prelievo è preferibile ottenere materiale per esame microistologico piuttosto che per esame citologico, ove le caratteristiche della lesione e dell'organo in esame lo consentano. La fase di apprendimento tecnico dell'operatore può ritenersi adeguata dopo una esperienza personale superiore a 50 procedure per quanto riguarda il prelievo microistologico, l'apprendimento risulta invece essere continuo e progressivo per quanto riguarda l'ottimizzazione del prelievo mediante citoaspirazione.

## Bibliografia/References

- 1) Otto RC, Dondelinger RF, Kurdziel JC: Abdominal Biopsy. *Interventional radiology*, ed. Thieme, pag. 33-52, 1990.
- 2) Ojalehto M, Tikkakoski T, Rissanen T *et al.*: Ultrasound-guided percutaneous thoracoabdominal biopsy. *Acta Radiol* 43: 152-158, 2002.

- 3) Stacul F, Sponza M, Ricci C *et al.*: Le biopsie: guida, materiali, tecnica e risultati. Corso monotematico: Radiologia interventistica, Congresso Nazionale SIRM pag 7-20, 1994.
- 4) <http://www.sirweb.org/clinical/clinicalPracticeGuidelines.shtml>
- 5) Lencioni R, Bagnolesi P, Cilotti A: Biopsia sotto guida ecografica delle piccole lesioni addominali. Implicazioni

*ber of punctures of the lesion and the patient's co-operation, are other elements conditioning the diagnostic success of the procedure.*

## Conclusions

*In conclusion, we may state that, in order to reduce the percentage of inadequacy of samplings, and where the characteristics of the lesion and the examined organ allow it, it is preferable to obtain material for microhistological than for cytological examination. The period of technical apprenticeship of operators may be considered adequate after a personal experience of 50 procedure or over for microhistological sampling; while the apprenticeship is continuous and progressive for optimisation of sampling by cytoaspiration.*

- metodologiche. *Radiol Med* 84: 410-415, 1992.
- 6) Downey DB, Wilson S: Ultrasonographically guided biopsy of small intra-abdominal masses. *Can Assoc Radiol J* 44: 350-353, 1993.
- 7) O'Malley ME, Weir MM, Hahn PF: US-guided Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: adequacy of cytologic material and procedure time with

and without immediate cytologic analysis. *Radiology* 222: 383-387, 2002.

*Dott. F. Orsi  
Divisione di Radiologia  
Istituto Europeo di Oncologia  
Via Ripamonti, 435  
20141 Milano MI  
Tel. 02/57489055  
Fax 02/57489040  
E-mail: franco.orsi@ieo.it*