

La criobiopsia mediastinica transbronchiale: fattibilità, resa diagnostica e prospettive cliniche di applicazione

The transbronchial mediastinal cryobiopsy: feasibility, diagnostic yield and clinical applications

Alfonso Pecoraro, Nadia Corcione, Lina Zuccatosta

UOSC Pneumologia Interventistica, Dipartimento di Pneumologia, Oncologia ed Ematologia, AORN "Antonio Cardarelli", Napoli

Riassunto

Benché ampiamente utilizzato per la definizione delle lesioni del mediastino, l'*Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration* (EBUS-TBNA) è gravato da una bassa resa diagnostica in tutte le patologie la cui identificazione differisca significativamente tra analisi citologica ed analisi istologica (es. disordini linfoproliferativi, granulomatosi polmonari). In epoca di *targeted therapy* per il trattamento del tumore primitivo del polmone non a piccole cellule (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC), la possibilità di esecuzione delle indagini genetiche (*Next Generation Sequencing*, NGS) e della ricerca delle mutazioni *driver*, si fonda sulla qualità dei campioni citologici/istologici prelevati dalle lesioni target; per l'EBUS-TBNA, i *crushing artifacts* e la contaminazione ematica possono ridurre la qualità del campione. La criobiopsia mediastinica transbronchiale (*Transbronchial Mediastinal Cryobiopsy*, TMC) è una tecnica miniminvasiva che consente di ottenere campioni istologici architetturalmente conservati; rispetto all'EBUS-TBNA, la TMC ha una miglior resa diagnostica per le neoplasie ematologiche, e tipicamente, ma non sempre, per i tumori solidi rari maligni e le patologie polmonari benigne. La tecnica di esecuzione della TMC e la gestione peri-procedurale del paziente non sono ad oggi standardizzate. Sono necessari studi randomizzati controllati per identificare l'esatto ruolo della TMC nella diagnostica delle patologie del mediastino.

Parole chiave: criobiopsia mediastinica transbronchiale, patologie del mediastino, resa diagnostica

Summary

Endobronchial Ultrasound Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) is widely used to diagnose mediastinal diseases. However, the diagnostic discordance between cytologic and histologic specimens is the main limiting factors to the use of EBUS-TBNA both in hematological and benign lung diseases; furthermore, crushing artifacts and blood contamination of EBUS-TBNA samples negatively affect the possibility of performing Next Generation Sequencing (NGS) analysis and immunohistochemistry, with specific regard to Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). EBUS-guided trans-bronchial mediastinal cryobiopsy (TMC) is a promising technique allowing to obtain intact, large histology samples from mediastinal lesions. TMC has a better diagnostic yield than EBUS-TBNA in hematologic diseases and typically, but not always, in uncommon tumors and benign lung disorders. Despite its growing use, the technique is not standardized and current evidences do not support its generalized application for all patients with mediastinal disease. Randomized controlled studies are needed to address the role of TMC in specific patient populations.

Key words: *Transbronchial mediastinal cryobiopsy, mediastinal diseases, diagnostic yield*

Ricevuto/Received: 11/11/2024
Accettato/Accepted: 03/12/2024

Corrispondenza

Alfonso Pecoraro
UOSC Pneumologia Interventistica, Dipartimento di Pneumologia, Oncologia ed Ematologia, AORN "Antonio Cardarelli", Napoli
via Antonio Cardarelli, 9 - 80131
alfonsopecoraro@gmail.com

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Pecoraro A, Corcione N, Zuccatosta L. La criobiopsia mediastinica transbronchiale: fattibilità, resa diagnostica e prospettive cliniche di applicazione. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio 2024;39:203-206. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-784>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO-ITS/ETS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Come funziona?

La criobiopsia mediastinica transbronchiale (*Transbronchial Mediastinal Cryobiopsy*, TMC) è una tecnica miniminvasiva di recente introduzione che consente il campionamento istologico delle lesioni visualizzabili in ecoendoscopia lineare (*Endo-Bronchial Ultrasound*, EBUS). Il principio fisico su cui tale tecnologia si fonda è l'effetto Joule-Thomson: la temperatura di un gas reale aumenta o diminuisce in seguito ad una sua variazione di volume condotta ad entalpia costante (cosiddetta "trasformazione adiabatica"); pertanto, la repentina espansione di un gas allo stato liquido (solitamente CO₂), nel passaggio attraverso una sonda, da una zona ad alta ad una a bassa pressione, ne induce la riconversione in forma gassosa ed il raffreddamento fino a -40 °C; ad avvenuto contatto tra criosonda e tessuto vitale ("*cryo-adhesion*"), è possibile procedere alla frammentazione di quest'ultimo¹. Per la TMC, l'inserimento della criosonda (diametro esterno 1,1 mm; Erbecryo 20402-401, Tübingen, Germany) all'interno della lesione target, può avvenire:

- attraverso una piccola incisione della parete dell'albero tracheobronchiale effettuata con un *needle-knife* da 1,9 mm ad alta frequenza^{2,3} o con un elettrocauterio settato a 15 W in modalità *cutting*⁴, entrambi inseriti nel canale operativo da 2,0/2,2 mm dell'ecobroncoscopio;
- attraverso la creazione di un tunnel continuo tra il punto d'ingresso dell'ago per *Endo-Bronchial Ultrasound guided Trans-Bronchial Needle Aspiration* (EBUS-TBNA) e la lesione target, ossia il metodo Ariza-Pallarés⁵.

Tale metodo prevede l'esecuzione di 4 step successivi, di seguito descritti:

1. Individuazione del punto del linfonodo o della massa da campionare, in base alla minor distanza ecoendoscopica (target ≤1 cm) tra parete tracheobronchiale e lesione.
2. Puntura della parete con ago per EBUS-TBNA, previa verifica color-Doppler dell'assenza di vasi in prossimità del punto di ingresso dell'ago. Effettuazione di un primo EBUS-TBNA tradizionale (8-12 passaggi con siringa in aspirazione)⁵.
3. Tunnellizzazione: esecuzione di una seconda puntura di EBUS-TBNA (ulteriori 8-12 passaggi) al medesimo angolo ecoendoscopico lungo cui è stata effettuata la prima e ad aspirazione chiusa, per ridurre il rischio di possibili *leaks* ematici nel parenchima della lesione target. In questo *step*, la lunghezza di fuoriuscita dell'ago viene ridotta progressivamente di circa 1 cm alla volta, proseguendo prossimalmente con i passaggi ad aspirazione chiusa, fino al punto di penetrazione dell'ago nella parete tracheobronchiale; si ottiene così una traccia ecoendoscopica data dalla soluzione di continuo mucosa-sottomucosa-capsula del linfonodo/massa-parenchima. Se tale traccia non è chiaramente visibile, è possibile orientarsi individuando il punto di discontinuità e di perdita dell'ecogenicità del segnale iperriflettente ed omogeneo corrispondente alla capsula del linfonodo.
4. Criobiopsia: una volta rimosso l'ago, avendo cura di mantenere l'ecobroncoscopio nella medesima angolazione in cui sono stati effettuati i due TBNA, si inserisce la criosonda all'interno del canale operati-

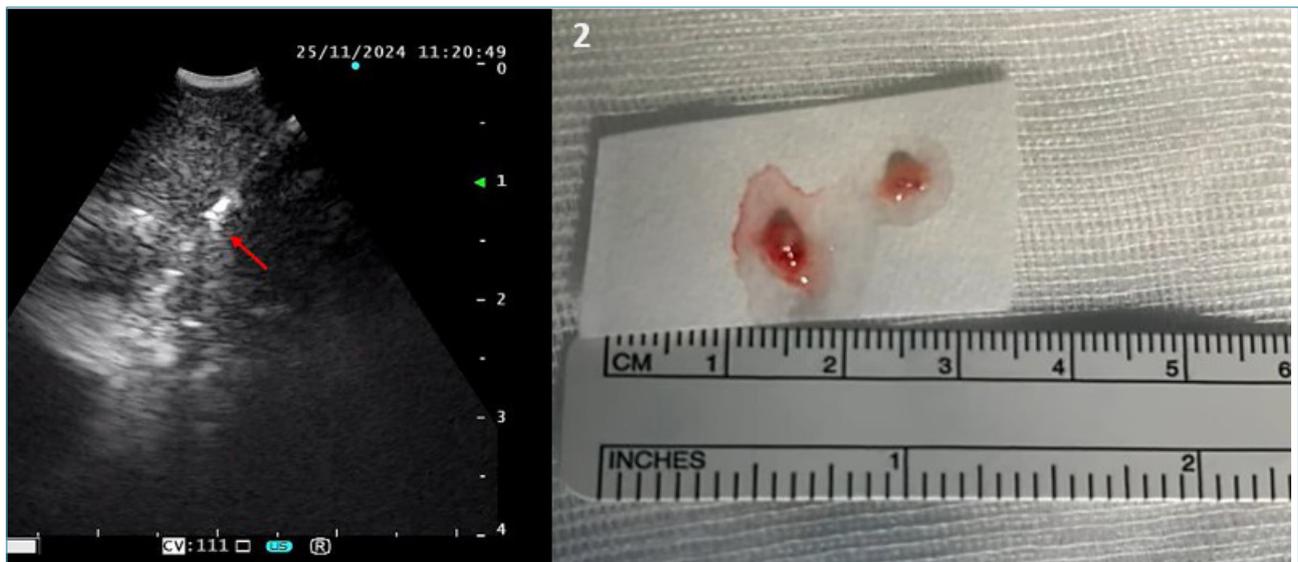


Figura 1. Criobiopsia. (1) Visualizzazione ecoendoscopica della criosonda da 1,1 mm all'interno della lesione target. La freccia indica la punta della criosonda. (2) Criobiopsie, di diametro 3-5 mm.

vo dello strumento e quindi lungo il tunnel. Questo *step* è interamente eco-guidato, e non diretto dalla visione endoscopica (il sito di penetrazione dell'ago non è generalmente individuabile).

Indipendentemente dal tipo di accesso utilizzato, previo posizionamento della leva dell'ecobroncoscopio in neutro e verifica al color-Doppler della collocazione rispetto ai vasi, la criosonda viene quindi attivata per 3-5 sec e retracts *en bloc* con l'ecobroncoscopio, con la biopsia congelata attaccata alla punta (Fig. 1). Come riportato in letteratura, la tunnellazione può essere effettuata con aghi convenzionali di differente calibro (19-21-22 G) ⁶, a seconda delle preferenze dell'operatore, o con gli aghi con punta a corona, che, proprio in virtù della conformazione a tre punte simmetriche, potrebbero facilitare la creazione del tunnel; non esistono, tuttavia, studi di confronto diretto, in termini di sicurezza e fattibilità, tra queste due tipologie di aghi. La cruentazione della parete con *needle-knife* o con elettrobisturi, oltre ad implicare una maggiore dotazione tecnica rispetto al metodo Ariza-Pallarés, comporta un maggior rischio di sanguinamento e di pneumomediastino ¹, benché l'incidenza di eventi avversi riportati in letteratura non differisca significativamente tra le due tecniche. Per favorire l'allargamento del punto di ingresso dell'ago nella parete, è possibile inoltre esercitare una pressione con la guaina dell'ago eventualmente seguita da un'incisione con laser Nd:YAG a tale livello ⁴ o effettuare 2-4 cicli di congelamento (2 sec)/scongellamento (5 sec) al di sopra della capsula del linfonodo, per indurre una transitoria perdita di resistenza tissutale, facilitando la penetrazione della criosonda nel parenchima della lesione ⁷. Altri Autori effettuano dapprima 3 passaggi di EBUS-TBNA (con o senza siringa in aspirazione) e successivamente procedono alla tunnellazione ^{8,9}. I secondi di attivazione della criosonda variano da 3 a 7 ^{2,3,5,9,10}; teoricamente, un tempo più lungo di attivazione implica il congelamento e il distacco di un maggior volume di tessuto. Tuttavia, Kho et al. hanno riportato come il prolungamento del tempo di attivazione si traduca nell'ottenimento di criobiopsie di minori dimensioni e, per inferenza, in una minor resa diagnostica ⁸. Tecnicamente, inoltre, un maggior tempo di attivazione comporta un raffreddamento ascendente del corpo della criosonda, con una maggior resistenza alla retrazione offerta nel passaggio attraverso la parete. Sempre Kho et al. hanno descritto una correlazione positiva tra numero e dimensioni delle criobiopsie e resa diagnostica, con un *plateau*, rispettivamente, a 3 biopsie e per campioni di 4-6 mm di diametro ⁹. Ad oggi, a differenza del numero minimo di 4 passaggi di EBUS-TBNA per la diagnostica del tumore primitivo del polmone (*Primary Lung Cancer*, PLC) ¹¹, il numero mini-

mo di criobiopsie da eseguire per stazione campionata resta comunque da definire. Poiché la zona di prelievo coincide di fatto con quella della tunnellazione, con la TMC non è possibile attuare la tecnica di prelievo a ventaglio (*fanning technique*) eseguita in EBUS-TBNA tradizionale; questo aspetto rappresenta un potenziale limite in caso di distribuzione eterogenea di malattia all'interno del linfonodo ¹², per cui vari Autori raccomandano di effettuare la TMC a 3 differenti livelli di lunghezza del tunnel, dal più distale al più prossimale ^{4,5}. Il metodo Ariza-Pallarés è inoltre fattibile e sicuro anche per l'esecuzione della TMC con approccio transesofageo ¹³. La TMC può essere effettuata in differenti regimi di sedazione, da quella cosciente all'anestesia generale, e con differenti interfacce, dal bocccaglio al broncoscopio rigido, a seconda delle preferenze dell'operatore, dell'*expertise* del Centro e delle comorbidità del paziente ⁶. La *routine* post-procedurale dei pazienti sottoposti a TMC (es. RX torace, profilassi antibiotica) non è ad oggi standardizzata.

Qual è lo stato dell'arte?

A differenza dell'EBUS-TBNA, che ottiene campioni citologici anche con artefatti da *crushing* e contaminazione ematica, la TMC fornisce campioni istologici architetturealmente conservati, risultando in una miglior resa diagnostica nelle patologie la cui identificazione è gravata dalla discordanza tra l'esito dell'esame citologico e quello istologico ⁴⁻⁶. Come riportato in recenti *review* ^{4,6,14,15}: la resa diagnostica della TMC è sovrapponibile a quella dell'EBUS-TBNA in caso di neoplasie maligne solide (sia PLC che metastasi polmonari da altro primitivo), risultando tuttavia a favore della TMC per la possibilità di intraprendere test genetici e ricerca delle mutazioni *driver*; la TMC è superiore all'EBUS-TBNA per la diagnostica e la tipizzazione delle neoplasie maligne ematologiche; tipicamente, ma non sempre, per la diagnostica delle malattie benigne del polmone (es. granulomatosi polmonari) e dei tumori maligni solidi rari, la TMC risulta superiore all'EBUS-TBNA. Il profilo di sicurezza della metodica è inoltre ottimale, con una bassa incidenza complessiva di pneumotorace (0,4%), pneumomediastino (0,5%) e sanguinamento (0,7%) ¹⁵.

Quali sono le prospettive future?

Poiché la TMC è gravata da costi più elevati rispetto all'EBUS-TBNA, ed essendo la tecnica non intuitiva (necessità di una curva di apprendimento), l'applicazione sistematica della TMC in pazienti con lesioni mediastiniche non è ad oggi supportata ⁴. Un possibile algoritmo diagnostico potrebbe prevedere l'utilizzo della TMC solo in caso di: sospetto di malattia ematologica

maligna; di malattia polmonare benigna; di progresso EBUS-TBNA non diagnostico; di lesioni target di aspetto necrotico alla tomografia computerizzata con mdc, o di ROSE negativa^{5,14,16}. Sono necessari studi randomizzati controllati per standardizzare la metodica in maniera ottimale (es. modalità di accesso alla lesione target, tipo di ago per EBUS-TBNA, *freezing time*, numero di criobiopsie, regime di sedazione) e per una appropriata selezione del paziente.

Bibliografia

- 1 Corcione N, Pecoraro A, Failla G, et al. Criobiopsia e crioterapia: una chiamata a nuovi studi multidisciplinari per la diagnosi e il trattamento del tumore primitivo del polmone. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2023;38:98-103. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-661>
- 2 Zhang J, Guo JR, Huang ZS, et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. *Eur Respir J* 2021;58:2100055. <https://doi.org/10.1183/13993003.00055-2021>
- 3 Fan Y, Zhang AM, Wu XL, et al. Transbronchial needle aspiration combined with cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal diseases: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 2023;11:256-264. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00392-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00392-7)
- 4 Romero AO, Kho SS. Transbronchial mediastinal cryobiopsy – literature review and practice recommendation. *AME Med J* 2024;9:35. <https://doi.org/10.21037/amj-23-120>
- 5 Ariza Protá MA, Pérez Pallarés J, Barisione E, et al. Proposal for a standardized methodology for performing endobronchial ultrasound-guided mediastinal cryobiopsy: a four-step approach. *Mediastinum* 2024;8:30. <https://doi.org/10.21037/med-23-65>
- 6 Ramarmuty HY, Oki M. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial mediastinal cryobiopsy: a narrative review. *Mediastinum* 2023;8:2. <https://doi.org/10.21037/med-23-34>
- 7 Titopoulos I. Accessing mediastinal lymph nodes to perform mini-probe cryobiopsy – how we do it. *Medical Insights ePaper, Erbe Elektromedizin GmbH, 2022-04*.
- 8 Genova C, Tagliabue E, Mora M, et al. Potential application of cryobiopsy for histo-molecular characterization of mediastinal lymph nodes in patients with thoracic malignancies: a case presentation series and implications for future developments. *BMC Pulm Med* 2022;22:5. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12890-021-01814-x>
- 9 Kho SS, Tan SH, Soo CI, et al. An explorative analysis on the optimal cryo-passes and freezing time of the ultrathin cryoprobe in endobronchial ultrasound-guided transbronchial mediastinal cryobiopsy. *Sci Rep* 2024;14:18653. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-69702-y>
- 10 Gonuguntla HK, Shah M, Gupta N, et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryo-nodal biopsy: a novel approach for mediastinal lymph node sampling. *Respirol Case Rep* 2021;9:e00808. <https://doi.org/10.1002/rcr2.808>
- 11 Gilbert CR, Dust C, Argento AC, et al. Acquisition and handling of endobronchial ultrasound transbronchial needle samples: an American College of Chest Physicians clinical practice guideline. *Chest* 2024;S0012-3692(24)05276-0. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2024.08.056>
- 12 Kho SS, Soo CI, Nasaruddin MZ, et al. Multimodal linear endobronchial ultrasound guided mediastinal lymph node biopsy in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy. *Proceedings of Singapore Healthcare* 2022;31. <https://doi.org/10.1177/20101058221111655>
- 13 Onyancha S, Nitsch E, Tekeli-Camci N, et al. Feasibility and safety of transesophageal mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal pathologies. *Respiration* 2024;103:686-691. <https://doi.org/10.1159/000541084>
- 14 Chalhoub M, Joseph B, Acharya S. A review of endobronchial-ultrasound-guided transbronchial intranodal forceps biopsy and cryobiopsy. *Diagnostics (Basel)* 2024;14:965. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14090965>
- 15 Mathew R, Roy WE, Thomas ES, et al. Meta-analysis and systematic review of mediastinal cryobiopsy versus endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) in the diagnosis of intrathoracic adenopathy. *J Thorac Dis* 2024;16:4217-4228. <https://doi.org/10.21037/jtd-24-348>
- 16 Maturu VN, Prasad VP, Vaddepally CR, et al. Endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph nodal cryobiopsy in patients with nondiagnostic/inadequate rapid on-site evaluation: a new step in the diagnostic algorithm. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2024;31:2-12. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000913>