

Criobiopsia: non solo pneumopatie interstiziali diffuse

Elena Tagliabue
Emanuela Barisione

Nel 1978 viene pubblicato il primo articolo sull'utilizzo della criobiopsia (dal greco *krýos*: freddo, gelo) per la diagnosi di una lesione tracheobronchiale. È una tecnica ormai nota la cui applicazione si sta espandendo, anche grazie alla rapida evoluzione ingegneristico-tecnologica. L'indicazione ormai classica per la criobiopsia è la patologia infiltrativa diffusa del polmone, in cui la criobiopsia è utilizzata già dai primi anni 2000, e nel maggio 2022 è stata inserita nel *work up* diagnostico di queste patologie¹.

Nel vasto campo delle interstiziopatie/patologia fibrosanti la criobiopsia ha permesso sin da subito una maggiore resa diagnostica rispetto alle biopsie con pinza. La tecnica è complessa e richiede un operatore esperto. Le complicanze (prevalentemente emorragia e pneumotorace) già nello studio pubblicato nel 2016 su *Respiration* erano riportate come poco frequenti. L'emorragia rimane una delle complicanze più temibili di cui è difficile stabilire l'incidenza in quanto non esiste una classificazione

universale circa la sua quantificazione. Lo pneumotorace nei vari studi risulta essere piuttosto frequente (fino al 12%), ma raramente soggetto a posizionamento di drenaggio terapeutico².

L'accuratezza diagnostica è alta, in quanto il campione ottenuto è ben rappresentato e la tecnica stessa permette di non danneggiare il tessuto né per il congelamento né per gli artefatti da schiacciamento che si hanno invece nella biopsia con pinza. Le dimensioni del campione possono variare dai 5 ai 10 mm. Il tempo di congelamento (dai 3 ai 6 secondi) determina in maniera direttamente proporzionale la dimensione del campione, un tempo di congelamento lungo permette di ottenere un campione di maggiori dimensioni. La criosonda ha una lunghezza standard di 900 mm e viene inserita all'interno del canale operativo del broncoscopio flessibile che a sua volta viene inserito nel broncoscopio rigido. Esistono vari calibri, ossia 1,1, 1,7 e 2,4 mm, le più recenti sono monouso. La tecnica sfrutta l'effetto Joule-Thomson. L'anidride carbonica è il refrigerante che viene applicato ad alta pressione attra-

verso il canale centrale della sonda. Il gas compresso passa l'estremità del canale centrale e si espande per la improvvisa differenza di pressione con un immediato calo della temperatura a circa $-70/-75^{\circ}\text{C}$ sulla punta della sonda. La sonda criobiottica, a diretto contatto con il tessuto interessato, viene rimossa con un movimento netto e a "strappo" e così trattiene il pezzo bioptico "congelato" (Figura 1), che viene immediatamente immerso in soluzione fisiologica a temperatura ambiente per scongelarlo e successivamente conservato in formalina.

Uno dei maggiori svantaggi della criobiopsia con sonda flessibile è la necessità di rimuovere la sonda con il broncoscopio stesso, in quanto il campione supera in millimetri il diametro del canale operativo. Questo passaggio comporta un prolungamento dei tempi della procedura e un minor controllo immediato dell'emostasi. Per questo è mandatorio il posizionamento profilattico di un palloncino endobronchiale che deve essere gonfiato nel momento in cui il fibrobroncoscopio flessibile e la

criosonda vengono estratti, per limitare al segmento polmonare *target* l'eventuale sanguinamento. Le controindicazioni assolute e relative sono le medesime delle altre procedure broncoscopiche. La letteratura attuale, alla luce dei dati sulla sicurezza ormai associati, esplora nuove indicazioni dell'uso della criosonda e ipotizza nuovi utilizzi futuri, con particolare attenzione all'ambito oncologico. La gestione delle neoplasie polmonari, in particolare tumore del polmone non a piccole cellule (*non-small-cell lung cancer* - NSCLC), si è fatta progressivamente più complessa negli ultimi dieci anni, e la criobiopsia permette di ottenere dei campioni di tessuto di dimensioni adeguate con un impatto positivo sulla caratterizzazione molecolare, fondamentale per consentire un approccio terapeutico mirato e personalizzato.

Non tutte le lesioni risultano essere agilmente biopsiabili. Tra le più complesse per sede vi sono quelle localizzate nel lobo superiore per la limitata flessibilità della sonda stessa; le lesioni che si trovano in parallelo con l'asse maggiore del bronco risultano essere più facilmente raggiungibili.

Il rendimento diagnostico con biopsie con pinza è dell'80%, mentre con criosonda è dell'89% per lesioni esofitiche e del 95% per lesioni non endofitiche. La criobiopsia, inizialmente utilizzata per lesioni endobronchiali, è ora ampiamente utilizzata anche in lesioni periferiche e lesioni tangenziali infiltranti. Con la sonda di 1,1 mm possono essere raggiunte anche in diramazioni bronchiali profonde. Spesso viene associata a R-EBUS o ad altri sistemi di guida (navigatore elettromagnetico, broncoscopio ultrasottile, con *beam TC, robot*). Attualmente la letteratura è

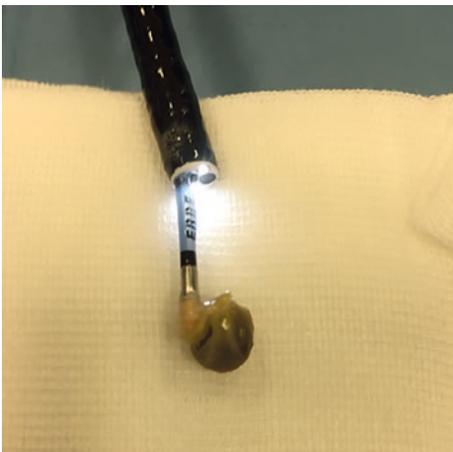


Figura 1. Rimozione di corpo estraneo (pisello) con criosonda.

favorevole al suo utilizzo come tecnica routinaria e raggiunge sensibilità del 91% e una incidenza di complicanze assolutamente accettabili (sanguinamento 18% e pneumotorace 6,6%)³. Un ulteriore utilizzo innovativo della criobiopsia è quella sul tessuto linfonodale (Figura 2). La stadiazione del mediastino prevede lo studio sistematico di tutti i linfonodi mediastinici con EBUS-TBNA (Figura 3). La criobiopsia, in casi selezionati, permette di ottenere tessuto migliore per qualità e quantità al fine di una caratterizzazione molecolare completa. Il campionamento dei linfonodi può essere utile soprattutto in campo dei tumori rari o ematologici e nelle patologie granulomatose, dove ha un rendimento nettamente maggiore e statisticamente significativo (tumori rari 91,7% vs 25% e patologia granulomatosa 80,9% vs 53,2%)⁴.

Numerosi sono in letteratura *case report* isolati o *case series* che riportano utilizzi alternativi e innovativi della criosonda. Particolarmente interessante è



Figura 2. Criobiopsia di linfonodo.



Figura 3. Criobiopsia su linfonodo con guida EBUS-TBLC.

l'iter diagnostico di un tumore esofageo sub-mucosale con criosonda associata a R-EBUS. La letteratura si esprime a favore della criobiopsia anche nel monitoraggio del rigetto nel trapianto polmonare e di biopsie mucosali, utili nello studio dell'asma bronchiale e dei suoi fenotipi. Campioni di tessuto polmonare con criobiopsia sono stati ottenuti, con complicanze accettabili sia per numero che per gravità, anche in pazienti con insufficienza respiratoria acuta posti in circolazione extra-corporea a membrana (ECMO) e in pazienti con sindrome da *distress* respiratorio acuto, refrattari alle cure in corso. Le biopsie ottenute hanno permesso di giungere a una diagnosi e a un maggiore caratterizzazione nei casi di difficile gestione.

La criobiopsia è stata utilizzata anche in campo infettivologico nella tubercolosi, per la diagnosi microbiologica, per

l'antibiogramma, e per l'esecuzione di test di amplificazione genica su tessuto criobiottico. Un caso particolare è rappresentato dalla diagnosi con criosonda di mucormicosi endobronchiale. La criosonda può essere utilizzata anche in campo operativo, non solo diagnostico. La letteratura la propone nella rimozione di coaguli di sangue, di tappi di muco e, soprattutto in campo pediatrico, di corpi estranei o bronchiolitiasi.

La criobiopsia è stata inoltre utilizzata in modo innovativo, durante la pandemia SARS-CoV-2, su cadaveri deceduti per le complicanze dell'infezione. Lo studio dei reperti istologici ha permesso di studiare le varie fasi della malattia e di comprendere l'eziopatogenesi del danno polmonare⁵. Sempre in ambito SARS-CoV-2, i pazienti Long-COVID-19 con importanti esiti fibrotici polmonari possono essere sottoposti a criobiopsia per meglio caratterizzare i diversi fenotipi del quadro fibrosante. Gli studi sono ancora in corso e appaiono essere pro-

mettenti. In conclusione, la criobiopsia è una tecnica che può essere applicata su più fronti. Non può prescindere da una attenta valutazione del paziente, da una selezione mirata dei casi e dall'esperienza dell'operatore in un contesto ospedaliero adeguato.

Bibliografia

- 1) SCHOLAND MB, WELLS AU. *Comment on idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults*. Am J Respir Crit Care Med 2022;206:1296.
- 2) RAVAGLIA C, BONIFAZI M, WELLS AU, ET AL. *Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature*. Respiration 2016;91:215-27.
- 3) HERTH FJ, MAYER M, THIBOUTOT J, ET AL. *Safety and performance of transbronchial cryobiopsy for parenchymal lung lesions*. Chest 2021;160:1512-9.
- 4) 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.
- 5) BARISIONE E, GRILLO F, BALL L, ET AL. *Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems*. Virchows Arch 2021;478:471-85.