

La criobiopsia nel percorso diagnostico terapeutico delle pneumopatie infiltrative diffuse

Emanuela Barisione¹

Rita Bianchi²

Mario Salio¹

Introduzione

Le pneumopatie infiltrative diffuse (PID) sono un gruppo eterogeneo di malattie in cui la biopsia rappresenta un importante *step* nel percorso diagnostico del gruppo multidisciplinare quando i dati clinico-radiologici sono insufficienti per porre una diagnosi di confidenza.

La criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC) è una metodica che ormai quasi dieci anni fa è stata introdotta per la diagnostica delle PID. Questa procedura si basa sul presupposto che le normali biopsie transbronchiali, essendo di ridotte dimensioni e con numerosi artefatti da schiacciamento, non permettevano di ottenere una diagnostica efficace nella patologia interstiziale del polmone. La biopsia chirurgica, *gold standard* secondo le linee guida, non è scevra da complicanze, compresa una mortalità che si aggira intorno all'1,7%, soprat-

tutto se la diagnosi conclusiva è di fibrosi polmonare idiopatica (IPF)¹.

Metodica

La procedura è piuttosto semplice e si avvale di una bombola di CO₂ connessa a una sonda (Figura 1). Il gas ad alta pressione, quando viene rilasciato in aria ambiente per effetto Joule-Thomson, induce un rapido calo della temperatura a livello della punta della sonda che si raffredda in una frazione di secondo a circa -75° C. Attualmente sono disponibili due tipi di sonde: quella da 1,9 mm e quella da 2,4 mm, anche se a breve saranno in commercio sonde di diverse dimensioni e monouso.

Anche se non tutti i centri utilizzano le stesse modalità, è consigliabile effettuare la procedura previa intubazione con tracheoscopia rigido o tubo endotracheale, in anestesia generale o in sedazione profonda. Dopo l'intubazione viene inserito il broncoscopio flessibile con il quale si procede all'effettuazione della biopsia, inserendo la criosonda all'interno del canale operativo. Il broncoscopio flessibile do-

¹ U.O.C. di Pneumologia ad Indirizzo interventistico, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova emanuela.barisione@hsanmartino.it

² U.O. di Anatomia Patologica Universitaria, Ospedale Policlinico San Martino, IRCCS, Genova



Figura 1. Apparecchiatura per effettuare la criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC).

vrà essere rimosso in toto con la criosonda, visto che il campione è decisamente di dimensioni maggiori rispetto al canale operativo dello stesso. È dimostrata esserci una correlazione tra il tempo di raffreddamento e l'area di tessuto rimossa. Un prelievo di 5 mm è considerato adeguato per una ottimale valutazione da parte dell'anatomopatologo (Figura 2)². È preferibile, per ridurre i rischi connessi con un eventuale sanguinamento, posizionare un sistema bloccatore nel bronco afferente alla zona da biopsiare.

Prima della procedura è necessario uno studio approfondito della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) per scegliere le aree più appropriate da biopsiare. Un lavoro di Ravaglia e colleghi³ dimostra come l'effettuazione dei prelievi in due segmenti diversi, piuttosto che in un segmento solo, aumenti la resa diagnostica dal 77% al 95%.

I criteri di esclusione per la TBLC variano sostanzialmente nei vari studi. Il FEV₁ inferiore a 0,8 litri o al 50% del predetto, l'FVC inferiore al 50% e la DL_{CO} inferiore al 30% sono stati utilizzati per escludere i pazienti dalla procedura. Una significativa ipossiemia con valori inferiori a 55 mmHg in aria ambiente e una pressione polmonare maggiore di 40 mmHg sono spesso considerate delle controindicazioni.

Per quanto riguarda le complicanze la più temibile è l'emorragia⁴. Il problema della quantificazione dell'emorragia è ancora in fase di discussione e, per questo motivo, i vari studi sono di difficile comparazione essendo anche complicato definirne l'incidenza.

Lo pneumotorace invece è un'evenienza piuttosto frequente (in letteratura la media è 12%), ma spesso non necessita di essere drenato⁴.

Conclusioni

Molte sono le luci sulla metodica, ma altrettante sono le ombre. Nonostante vi fossero per alcuni già i presupposti per inserirla nella diagnostica delle PID, nelle ultime linee guida ATS/ERS/JRS/ALAT, pubblicate nel settembre 2018, questo non è successo¹.

Le suddette linee guida non danno raccomandazioni né a favore né contro la metodica nella diagnostica delle PID. Viene però specificato che i centri nei quali si effettua già la procedura – e nei quali può essere dimostrato che le complicanze non hanno incidenze importanti o maggiori rispetto alla letteratura a oggi disponibile – possono proseguire la loro esperienza in modo tale da fornire dati alla Comunità scientifica, dimostrando se effettivamente la metodica possa essere inserita nel percorso diagnostico delle PID.

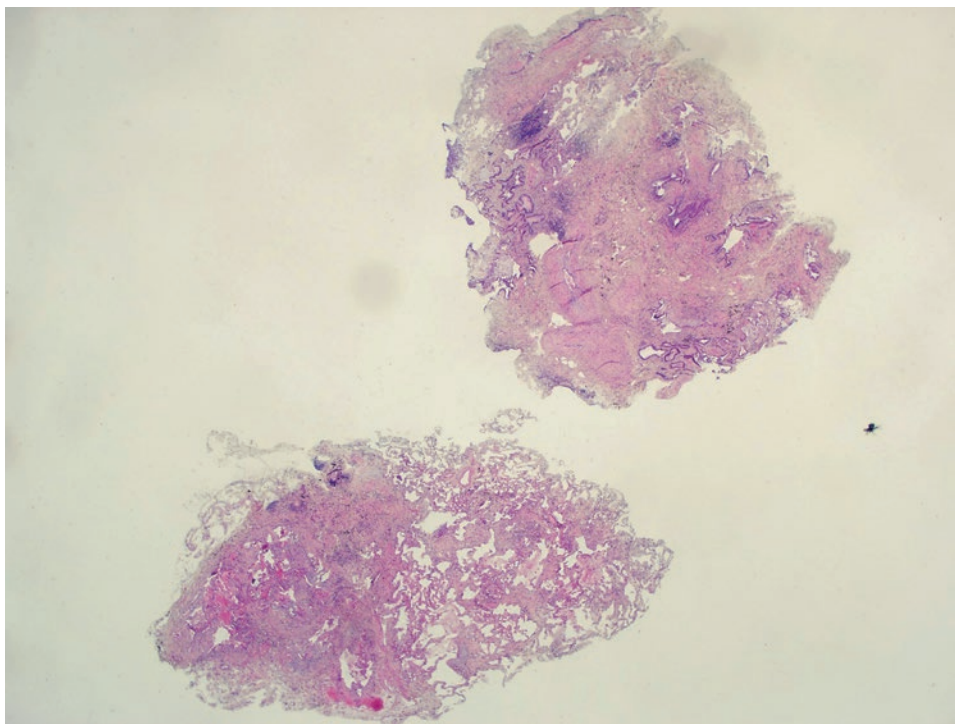


Figura 2. Criobiopsia polmonare transbronchiale 2x: 2 frammenti; questo ingrandimento permette di valutare tutti i criteri per definire un *pattern* istologico UIP *high confidence*: architettura parenchimale con rimodellamento strutturale, bronchiolizzazione; fibrosi interstiziale cicatriziale; focolai fibroblastici; *micro-honeycombing*.

Un aspetto fondamentale per l'utilizzo della procedura è che essa sia integrata nel percorso diagnostico-terapeutico e di *follow-up* del paziente. La differenza rispetto alla diagnostica del cancro è il rapporto tra pneumologo interventista, patologo e radiologo; nel caso delle malattie interstiziali la patologia deve essere valutata, analizzata e condivisa tra le tre figure prima e dopo l'esecuzione della procedura. Questo approccio permette di condividere la reale necessità di effettuare la biopsia, decidere insieme la sede della procedura e prendere in considerazione le diagnosi differenziali. Tutto ciò determina un aiuto sia allo pneumologo interventista che eseguirà la procedura sia all'anatomopatologo, il quale si approccerà al campione con le indicazioni

cliniche e radiologiche per definire una descrizione del *pattern* il più precisa possibile. Il dato istologico verrà poi nuovamente condiviso nel gruppo multidisciplinare, in modo da ridiscutere il caso e possibilmente incasellarlo in una diagnosi ben precisa così da impostare un trattamento adeguato.

Le tre figure non potranno essere disarticolate le une dalle altre, in quanto il processo seguirebbe percorsi non corretti per un'ottimale gestione del paziente con questo tipo di patologia.

Il ruolo del gruppo multidisciplinare (MDD), in effetti, viene particolarmente stressato anche nelle recenti linee guida per la diagnosi della fibrosi polmonare idiopatica. In esse, come indicato nella *flow chart* esplicativa ivi presente, entra in gioco sia

prima di ogni indagine invasiva (BAL o biopsia chirurgica), o comunque prima di porre una diagnosi di confidenza di fibrosi polmonare idiopatica secondo criteri clinici e radiologici, sia dopo le procedure stesse¹.

Tra i dubbi che sono stati sollevati vi sono la mancanza di approcci standardizzati e l'eterogeneità di eventi avversi rilevati dai vari studi⁴. Il gruppo di esperti ha identificato numerose domande alle quali ritiene sia necessario dare una risposta prima di raccomandare un uso diffuso della TBLC. Tra queste si evidenziano: la quantità di campioni che devono essere ottenuti per ottimizzare la resa diagnostica riducendo al minimo le complicanze, quale sia la sede del polmone che deve essere biopsiata e per quanto tempo deve essere raffreddata la sonda.

Viene pertanto consigliato ai centri che non hanno ancora iniziato a eseguire la procedura, di non iniziandola fino a quando le risposte a queste domande non siano più concrete e dimostrino un'alta resa diagnostica al netto delle complicanze¹.

Per quanto riguarda la standardizzazione della metodica il principale lavoro pubblicato è quello Hetzel su *Respiration* nel 2018⁵, in cui viene specificato come la morbilità e la mortalità della biopsia polmonare chirurgica sia piuttosto elevata, soprattutto in particolari *setting* di pazienti: anziani, particolarmente con comorbilità o con severa insufficienza respiratoria e in quelli in cui la diagnosi finale risulterà IPF. L'analisi dei dati pubblicati individua 7 morti nei 30 giorni successivi a criobiopsia: 1 per insufficienza respiratoria da linfangite carcinomatosa, 1 per IMA, 1 per edema polmonare in stenosi aortica severa associato a *organizing pneumoniae*, 1 per TEP e 2 per esacerbazione di IPF.

Riteniamo che una raccolta dati, mediante il metodo del registro, sia indispensabile. Il registro dovrebbe considerare gli

aspetti tecnici, la sicurezza della metodica e la resa diagnostica anche alla luce dei dati di *follow-up*.

Un altro punto caldo riguarda la difficile confluenza delle competenze in pneumologia interventistica e nel campo delle PID. Riteniamo, infatti, che solo la combinazione di entrambe le competenze possa portare a una migliore resa diagnostica e a una riduzione nel numero delle complicanze.

In conclusione, la TBLC è una metodica sufficientemente sicura, con una buona resa diagnostica, che può essere integrata nell'algoritmo decisionale della diagnostica delle PID per quei pazienti in cui una biopsia polmonare chirurgica non sia praticabile per svariate motivazioni. Inoltre, riteniamo che la metodica debba essere proposta al paziente con pneumopatia infiltrativa diffusa come alternativa alla biopsia polmonare chirurgica, descrivendo bene rischi e benefici di entrambe le procedure. In ultimo, sarebbe utile proporre centri in cui la casistica sia ampia e la competenza sia comprovata.

Bibliografia

- 1) RAGHU G, REMY-JARDIN M, MYERS JL, ET AL. American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. *Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline*. Am J Respir Crit Care Med 2018;198:e44-e68.
- 2) COLBY TV, TOMASSETTI S, CAVAZZA A, ET AL. *Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: update for the pathologist*. Arch Pathol Lab Med 2017;141:891-900.
- 3) RAVAGLIA C, WELLS AU, TOMASSETTI S, ET AL. *Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments - Diagnostic yield and complications*. Respiration 2017;93:285-92.
- 4) RAVAGLIA C, BONIFAZI M, WELL AU, ET AL. *Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature*. Respiration 2017;91:215-27.
- 5) HETZEL J, MALDONALDO F, RAVAGLIA C, ET AL. *Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure*. Respiration 2018; 95:188-200.