

# Diagnostischer Wert und Sicherheit der bronchoskopischen Kryotechnik im Routineeinsatz bei Verdacht auf Lungenkarzinom\*

## Diagnostic Yield and Safety of Bronchoscopic Cryotechnique in Routine Diagnostics for Suspected Lung Cancer

### Autoren

W. Grüning<sup>1</sup>, W. Ammenwerth<sup>2</sup>, H. Wurps<sup>2</sup>, J. Kollmeier<sup>2</sup>, T. Blum<sup>2</sup>, N. Schönfeld<sup>2</sup>, S. Griff<sup>3,\*</sup>, T. T. Bauer<sup>2</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Klinik für Pneumologie, HELIOS Klinikum Schwerin (Dr. W. Grüning)

<sup>2</sup> Klinik für Pneumologie, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin (Prof. Dr. Torsten T. Bauer)

<sup>3</sup> Institut für Pathologie, HELIOS Klinikum Emil von Behring, Berlin (PD Dr. T. Mairinger)

eingereicht 4.3.2013  
akzeptiert nach Revision  
10.9.2013

### Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1344853>  
Online-Publikation: 12.11.2013  
Pneumologie 2013; 67: 676–682  
© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York  
ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

**Dr. med. Wolfram Grüning**  
Klinik für Pneumologie  
HELIOS Kliniken Schwerin  
Wismarsche Straße 393–397  
19049 Schwerin  
wolfram.gruening@helios-  
kliniken.de

### Zusammenfassung



**Hintergrund:** Mit der Entwicklung flexibler Kryosonden steht ein wichtiges Instrument für die endobronchiale interventionelle Therapie, aber auch für die histologische Diagnostik zur Verfügung. Verschiedene Studien vergleichen die diagnostische Effektivität und/oder die Komplikationen der Kryotechnik mit der flexiblen Zange als Standard. Die Realität der endoskopischen Routine setzt immer eine kombinierte Anwendung verschiedener Methoden voraus. Diese Vorgehensweise verspricht nach wie vor die höchste diagnostische Ausbeute. Wir haben die Bedeutung der Kryotechnik bei kombinierter Anwendung in der Routine für die Diagnostik maligner Tumoren in unserem Lungenkrebszentrum untersucht.

**Patienten und Methode:** Über 30 Monate wurde die Anwendung der Kryotechnik, die Komplikationen und ihr diagnostischer Wert prospektiv erfasst. Dabei wurden bei jedem Patienten konventionelle Techniken je nach Indikation angewandt und die Diagnostik durch die Kryotechnik ergänzt (n=469).

**Ergebnisse:** Ein histologischer Tumornachweis war durch die Kryotechnik deutlich häufiger möglich als durch die alleinige Zangenbiopsie (81,4 vs. 59,9% zentral bzw. 66,2 vs 37,7% peripher). Allerdings wird dieser Vorteil bei der Kombination anderer Nicht-Kryobiopsieverfahren geringer. Bei zentralen Befunden schätzen wir den Informationsgewinn auf 7,4% (p=0,02), bei peripheren Befunden ist er 19,3% (p<0,002). Die Häufigkeit von Komplikationen bleibt unverändert, allerdings wurden vereinzelt schwere Blutungen beobachtet.

**Schlussfolgerung:** Die Kryotechnik hat neben ihrem interventionellen Wert ein hohes diagnostisches Potenzial. Das veränderte Komplikationsprofil der Technik verändert den Bedarf an Aufklärung und Maßnahmen zur Sicherheit während der Untersuchung.

### Abstract



**Background:** Cryoprobes with flexible catheters are an additional important tool for endobronchial interventional therapy and histologic diagnosis. Different studies compared the diagnostic effectiveness and complications to the forceps as a standard. However, routine endoscopic procedures require a combined use of different methods in order to achieve the highest diagnostic yield. We investigated the impact of cryotechnique in comparison with combined diagnostic tools during routine diagnostics of malignant tumors.

**Patients and Methods:** A consecutive series of patients undergoing routine diagnostic for lung cancer was included over a 30 months period (n=469). The use of the cryotechnique, the complication rates and diagnostic value were prospectively documented. Cryotechnique was used on top of conventional technologies.

**Results:** A histologic proof of tumor by cryotechnique in centrally located tumors was delivered more frequently compared to forceps biopsies alone (81.4 versus 59.9% and 66.2 versus 37.7% in peripheral lesions). However, when the other non-cryotechniques were taken into account, the value was reduced in central probes (7.4%; p=0.02), but remained high for peripheral findings (19.3%; p<0.002). The frequency of complications seemed unchanged, however severe bleeding occurred.

**Conclusion:** The cryotechnique bears high diagnostic potential beside its therapeutic value, also in routine investigations. The changed complication profile of this technology needs to be addressed in the informed consent and secured airway management may be helpful.

\* Diese Veröffentlichung ist Teil der Promotion von Herrn Sergej Griff an der Charité, Berlin.  
Die Studie wurde von der Stiftung Oskar-Helene-Heim unterstützt.

## Einführung

▼ Mit der Einführung flexibler Kryosonden in der Bronchoskopie wurde nicht nur ein weiteres Werkzeug der bronchologischen interventionellen Therapie eingeführt, auch das Kapitel der endoskopischen bioptischen Diagnostik wurde neu eröffnet. In der flexiblen Bronchoskopie ist die Zangenbiopsie nach wie vor die Standardmethode, histologische Präparate von endoskopisch sichtbaren oder unter Durchleuchtung erreichbaren, häufig malignen, Läsionen zu erhalten. Im einsehbaren Bereich wird der flexiblen Bronchoskopie eine Trefferquote von >70% bei Verdacht auf Lungenkarzinom zugeschrieben [17]. Dabei beträgt die Probengröße im Durchschnitt nicht mehr als 2 mm [1, 2]. Die geringe Probengröße mit limitierter Anzahl von Schnitten, die mechanischen Alterationen der Biopsie durch die Zange und die vergleichsweise geringe Eindringtiefe häufig ohne miterfasstes repräsentatives Tumorgewebe beeinträchtigen die histologische und immunhistochemische Diagnose. Es ist daher eine übliche Vorgehensweise, durch die Kombination verschiedener Methoden wie Bürstenzytologie, blinde und ultraschallgesteuerte Nadelaspiration sowie Bronchiallavage die diagnostische Ausbeute zu steigern [3–7].

Seit der Entwicklung flexibler Kryosonden in den 90er Jahren haben verschiedene Untersuchungen die wichtige Rolle der Kryoextraktion im Bereich der endobronchialen Intervention bei malignen Atemwegsstenosen mit schnellem Effekt unterstrichen [8–10] und das therapeutische Potential aufgezeigt [11]. Dabei fanden Komplikationen wie Nachblutung, Pneumothorax etc. durchaus auch kritische Aufmerksamkeit. Wegen ihrer hohen morphologischen Qualität (Biopsiegröße, Gewebsarchitektur, wenig Artefakte) rückt die Kryobiopsie zunehmend in den Mittelpunkt des diagnostischen Interesses [12, 13]. Das Potenzial bei der Diagnostik interstitieller Lungenerkrankungen wurde in einzelnen Arbeiten bereits angedeutet [14, 15].

Nach Einführung der Kryotechnik in unserem zertifizierten Lungenkrebszentrum 2009 war zunächst unklar, welche Bedeutung die Methode selbst und in Kombination mit konventionellen Biopsietechniken für die Diagnostik maligner Tumoren bei nicht exakt beschriebenem Untersuchungsrisiko hat. In dieser über mehr als 2½ Jahre geführten Fallserie haben wir den Einfluss der Kryotechnik auf die Diagnostik maligner Tumore verfolgt. Die Fragestellung war, ob bei der regulären, indizierten Anwendung konventioneller Biopsietechniken der zusätzliche Effekt der ergänzend eingesetzten Kryotechnik und deren diagnostischer Einfluss messbar ist und wie stark dabei die Häufigkeit und Schwere von Komplikationen abgrenzbar wird.

## Methoden

### ▼ Patientenkollektiv

Alle Patienten, die sich nach stationärer Aufnahme von April 2009 bis September 2011 mit Verdacht auf ein Lungenkarzinom einer bronchoskopischen Diagnostik unterzogen, wurden in die Beobachtung eingeschlossen, wenn die Kryotechnik als zusätzliche Methode im Rahmen einer Bronchoskopie diagnostisch zum Einsatz kam. Die Reihenfolge der Biopsieentnahme in dieser Fallserie sah grundsätzlich zuerst die Entnahme von mindestens zwei Zangenbiopsien und danach die Entnahme von ein bis zwei Kryobiopsien vor. Eingeschlossen in diese Fallserie wurden Patienten mit exophytem Tumorwachstum, endobronchial indirekten Tumorzeichen sowie peripheren Läsionen. Von jedem

eingeschlossenen Patienten lag zur Datenerfassung und zur Probenentnahme inklusive der nach dem Deutschen Medizinproduktegesetz zugelassenen Kryobiopsiemethode eine Einverständniserklärung vor. Im Übrigen lagen alle Voraussetzungen für eine invasive Bronchoskopie vor (EKG, Gerinnungsdiagnostik, Lungenfunktion, suffiziente Bildgebung, fristgerechtes Absetzen von Antikoagulantien).

Patienten unter 18 Jahren wurden mit der Kryotechnik nicht untersucht. Bei Kindern wurde die Kryosonde in unseren Kliniken bisher lediglich zur Fremdkörperentfernung eingesetzt. Ausschlusskriterien waren Thrombozytopenie unter 100.000/ml und computertomografisch erkennbare Läsionen mit möglicher Invasion in große Blutgefäße. Weitere Ausschlusskriterien ergaben sich während der Untersuchung: Abhängig von der Untersuchungsdauer, der Sedierungsqualität, relevanter Komorbidität, respiratorischer Limitierung und Kreislaufstabilität musste dem Untersucher der Einsatz der Kryosonde in Hinblick auf das Untersuchungsrisiko möglich und angemessen erscheinen.

Patienten, die weniger als zwei Zangenbiopsien erhielten, wurden nicht in diese Auswertung eingeschlossen.

### Bronchoskopie

Die Untersuchungsbedingungen entsprachen den Leitlinienanforderungen an die Überwachung (Sauerstoffsättigung, Herz-Kreislauf-Monitoring). Alle Untersuchungen wurden mittels flexibler Bronchoskopie entweder direkt oder, wenn indiziert, über ein starres Bronchoskop, durchgeführt: Zur Sedierung wurden unterschiedlich hohe Dosen von Disoprivan verwendet bzw. zusätzlich bei Vollnarkose und starrer Technik Remifentanyl als Analgetikum und Mivacron als Relaxans. Je nach Notwendigkeit und erwarteter Länge der Untersuchung wurde ein Bronchoflex-Tubus (7,5 oder 8,5 mm, Rüsch GmbH, Kernen, Deutschland) in tiefer Sedierung, Lokalanästhesie und Spontanatmung eingesetzt. Die Entscheidung für den zusätzlichen Einsatz eines Bronchoflex-Tubus war auch bei laufender Untersuchung möglich.

Bei den peripheren Probenentnahmen wurden die Standardregeln des peripheren Einsatzes der Biopsieinstrumente unter Durchleuchtung eingehalten. Eingesetzte Instrumente waren: Videobronchoskope (Olympus GmbH, Hamburg, Deutschland), starre Bronchoskope (Karl Storz GmbH, Tuttlingen, Deutschland) Einweg-Aspirationsnadel 22G 700 mm/max. Nadellänge 40 mm (Olympus, GmbH, Hamburg, Deutschland), EchoTip Ultra endobronchiale HD-Ultraschallnadel für Olympus-Endoskope (COOK MEDICAL EUROPE, Limerick, Irland), Einweg-Biopsiezange Radial Jaw3 (2,0 und 2,8 mm) (Boston Scientific Medizintechnik GmbH, Ratingen Deutschland), Transbronchiale Einmalnadel DTN-18–110 (Medwork Medical Products and Services GmbH, Höchststadt/Aisch Deutschland) und Einweg-Zytologiebürste/Bürsten D-M 3,0 mm (US Endoscopy, Mentor OH, USA).

### Probenentnahme

Verwendet wurden Kryosonden unterschiedlicher Maße, für zentrale Anwendung 780 mm Länge, 2,4 mm Durchmesser, peripher 780 mm oder 900 mm Länge und 1,9 mm Durchmesser (Erbokryo, ERBE Medizintechnik GmbH, Tübingen, Germany), die sterilisierbar und wiederverwendbar sind. Die Kühlung erfolgte durch Kohlendioxid bei –79 °C an der Sondenspitze. Die Kryobiopsien erfolgten durch Platzierung der Sonde an die Läsion und Zug des Bronchoskops mitsamt Sonde nach einer Frierdauer von 4–5 Sekunden. Nach Abtauen der Probe von der Sonde in Pufferlösung erfolgte die Fixierung in 4% gepuffertes Formalin. Die Probeentnahmen mittels konventioneller Methoden folgten

dem etablierten Standard. Beide Probenarten wurden pathologisch verarbeitet einschließlich der Hematoxylin-Färbung und Routinebeurteilung durch einen erfahrenen Pathologen (S. Griff, Koautor).

## Untersuchungssicherheit und Komplikationen

Dokumentiert wurden Blutung >3 min und blutstillende Maßnahmen. Hierunter wurden subsumiert:

- ▶ prolongiertes Absaugen
- ▶ endobronchiale Instillation von auf <8 °C gekühlte physiologischer Kochsalzlösung
- ▶ endobronchiale Instillation von Epinephrin 1 mg/10 ml NaCl 0,9%
- ▶ Einsatz der Argon-Plasma-Koagulation (APC)
- ▶ Bronchus-Blockade, direkt oder mittels Ballon

Darüber hinaus erfolgte die Dokumentation kreislaufstabilisierender Maßnahmen (Transfusionen oder Flüssigkeitssubstitution, Gabe von Katecholaminen) sowie Pneumothorax und Pneumomediastinum.

## Statistik

Für kategoriale Variablen wurde die Häufigkeit des Ereignisses ermittelt. Proportionen der diagnostischen Wertigkeit wurden mittels Chi-Quadrat-Test verglichen. Da es sich hierbei um einen multiplen Vergleich handelt, wurden die Werte nach Bonferroni korrigiert. Alle Tests werden auf einem Signifikanzniveau von 5% interpretiert, exakte p-Werte und Bonferroni-Korrekturen werden berichtet. Bei kontinuierlichen Variablen wird der Mittelwert ± Standardabweichung angegeben. Alle Berechnungen wurden mit EpiInfo 6.0 Software errechnet.

## Ergebnisse

Über 30 Monate wurden 469 Patienten in diese Beobachtung eingeschlossen (281 Männer/188 Frauen, Alter 26–87 Jahre, Durchschnitt 67,6+/-10,9, alle stationär). Bei allen Patienten erfolgte der Einsatz der flexiblen Bronchoskopie, bei 41/469 Patienten (8,7%) zusätzlich die starre Technik. Insgesamt wurde die Diagnose bei 38/469 Patienten nicht gesichert (8,1%); 23/38 (61%) mit peripheren und 15/38 (39%) mit zentralen Befunden. Die Diagnostik erfolgte dann chirurgisch und/oder durch CT-gesteuerte Punktion.

Von den 431 Patienten mit eindeutiger histologischer Diagnose war bei 392/431 Patienten (91%) ein Malignom nachweisbar.

• **Tab. 1** zeigt die histologischen Diagnosen der Lungenkarzinome (344/392, 87,8% der Malignome) unabhängig von der Lokalisation, • **Tab. 2** die pulmonalen Manifestationen extrathorakaler Primärtumore (48/392, 12,2% aller Malignome). Nicht maligne Befunde sind in • **Tab. 3** aufgelistet. Die Verteilung der Entitäten innerhalb der Lungenkarzinome entspricht soweit dem erwarteten Profil.

Unter den erfassten Patienten waren 68 (14,5%) Zweituntersuchungen wegen ausbleibender Klärung in erster endoskopischer Sitzung. In 46 Fällen konnte die Diagnose gestellt werden, dabei war in 19 Fällen die Kryosonde in Kombination mit anderen Methoden, in 27 Fällen als einzige Methode der Gewebsgewinnung wegweisend.

**Tab. 1** Anteil der Lungenkarzinome (n = 344, 87,8%) aller gesicherten Malignome (n = 392).

Diagnose	Anzahl	in %
kleinzelliges Lungenkarzinom	28/344	8,1
nichtkleinzelliges Lungenkarzinom	316/344	91,8
Adenokarzinom	114/316	36,1
Plattenepithelkarzinom	82/316	25,9
großzelliges Karzinom	55/316	17,4
gemischt kleinzellig/nichtkleinzellig	39/316	12,3
bronchioalveoläres Karzinom	15/316	4,7
Karzinoidsarkome	4/316	1,3
Karzinomide	7/316	2,2

**Tab. 2** Anteil der Metastasen extrathorakaler Primärtumore (n = 48) aller gesicherten Malignome (n = 392).

Diagnose	Anzahl	in %
alle pulmonal metastasierten Malignome	48/392	12,2
Kolonkarzinom	9/48	18,8
Mammakarzinom	8/48	16,7
Larynxkarzinom	7/48	14,6
Nierenzellkarzinom	5/48	10,4
Lymphom	4/48	8,3
Urothelkarzinom	4/48	8,3
Rektumkarzinom	3/48	6,3
Pankreaskarzinom	3/48	6,3
Prostatakarzinom	3/48	6,3
cancer of unknown primary (CUP-Syndrom)	2/48	4,2

**Tab. 3** Anteil nicht maligner Befunde aller gesicherten Befunde (39/431, 9,1%).

Diagnose	N	Prozent
<b>alle nicht malignen Befunde</b>	<b>39/431</b>	<b>9,1</b>
cryptogen organisierende Pneumonie (COP)	16/39	41,0
nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	4/39	10,3
benignes pulmonal metastasiertes Leiomyom	3/39	7,7
pleomorphes Zystadenom	3/39	7,7
Granulom	3/39	7,7
Fibrom	2/39	5,2
usual interstitiell pneumonia (UIP)	2/39	5,2
Chondrom	1/39	2,6
Gefäßmalformation	1/39	2,6
Histiozytom	1/39	2,6
Lipom	1/39	2,6
granulomatöse Polyangiitis (M. Wegner)	1/39	2,6
pulmonale Endometriose	1/39	2,6

## Diagnostische Wertigkeit

Die histologische Auswertung der gewonnenen Proben ist in den • **Tab. 4** und • **Tab. 5** getrennt nach zentralen und peripheren Biopsien aufgelistet. Die Diagnose wurde insgesamt zentral zu 95,6% und peripher zu 82,3% gestellt. Die zusätzliche Anwendung der Kryosonde ermöglichte bei zentralen Befunden 21,5% häufiger (• **Tab. 4**: 276/338, 81,4% vs. 203/339, 59,9%; p < 0,001 [Bonferroni: p = 0,002]) und bei peripheren Läsionen sogar 28,5% häufiger (• **Tab. 5**: 86/130, 66,2% vs. 49/130, 37,7%; p < 0,001 [Bonferroni: p = 0,002]) die histologische Diagnose als die Zangenbiopsie alleine (bzw. peripher).

**Tab. 4** Zentrale Befunde (n = 339), Diagnose in Abhängigkeit von der Methodenkombination.

Methodenkombination	n	Prozent
gesichert nur in der Zange	27	8,0
Kryosonde	73	21,5
Zange, Kryosonde	106	31,3
Kryosonde, TBNA	12	3,5
Kryosonde, EBUS	25	7,4
Kryosonde, Zange, TBNA	24	7,0
Kryosonde, Zange, Bürste	10	3,0
Kryosonde, Zange, EBUS	26	7,7
EBUS	11	3,2
Zange, EBUS	10	2,9
keine Klärung	15	4,4
Zange insgesamt	203	59,9
Kryosonde insgesamt	276	81,4
Diagnose ohne Kryosonde	251	74,0
Diagnose insgesamt	324	95,6

TBNA Transbronchiale Feinnadelaspiration.  
EBUS Endobronchialer Ultraschall.

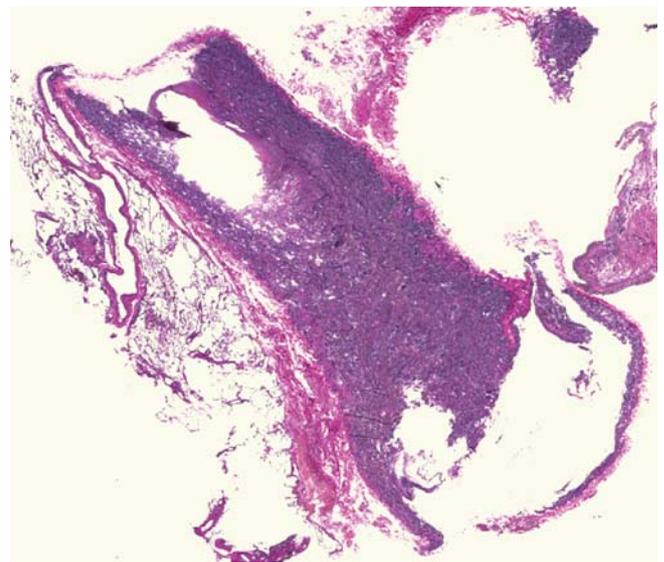
**Tab. 5** Periphere Läsionen (n = 130), Diagnose in Abhängigkeit von der Methodenkombination.

Methodenkombination	n	Prozent
Zange	9	6,9
Kryosonde	46	35,4
Zange, Kryosonde	32	24,6
Zange, Bürste	8	6,2
Kryosonde, Bürste	8	6,2
Bürste	4	3,1
keine Klärung	23	17,7
Zange insgesamt	49	37,7
Kryosonde insgesamt	86	66,2
Diagnose ohne Kryosonde	61	46,9
Diagnose insgesamt	107	82,3

Wird die Kombination aller angewandten Methoden der zusätzlichen Kryobiopsie gegenübergestellt, ergibt sich bei den zentralen Befunden ein diagnostischer Gewinn von 7,4% (☛ Tab. 4: 251/339, 74,0% vs. 276/339, 81,4%;  $p=0,02$  [Bonferroni:  $p=0,04$ ]) und bei peripheren Biopsien von 19,3% (☛ Tab. 5: 61/130, 46,9% vs. 86/130, 66,2%;  $p=0,002$  [Bonferroni:  $p=0,004$ ]).

## Komplikationen

Blutungen >3 Minuten traten in 34/469 Fällen (7,3%) auf, leichte Blutungen in 22 von 469 Fällen (4,7%). Bei 10/469 Probenentnahmen (0,2%) war die Gabe von Medikamenten bzw. Flüssigkeitssubstitution notwendig. In keinem Fall wurde eine Kryobiopsie durch die Komplikationen einer vorhergehenden Zangenbiopsie verhindert. In einem Fall wurde protokollgemäß zunächst eine Zangenbiopsie einer exophytischen Läsion im Bereich des linken Lungenunterlappens ohne Blutung oder andere Komplikationen durchgeführt. Nach der anschließenden Kryobiopsie trat eine fulminante Lungenblutung auf, die die Beatmung der Patientin erforderlich machte. Die histologische Diagnose ergab eine Gefäßmalformation, die makroskopisch einen in das Lumen hineinragenden Tumorexophyten vortäuschte (☛ Abb. 1). Das vorliegende Kontrastmittel-CT des Thorax ergab



**Abb. 1** 64-jährige Patientin, zentrale Kryobiopsie im Bereich eines exophytischen Befundes, linker Unterlappen (links). Histologie in Elastica-van-Gieson-Färbung. Großes arterielles Gefäß vom elastischen Typ, reich an Elastica-Fasern (rechts).

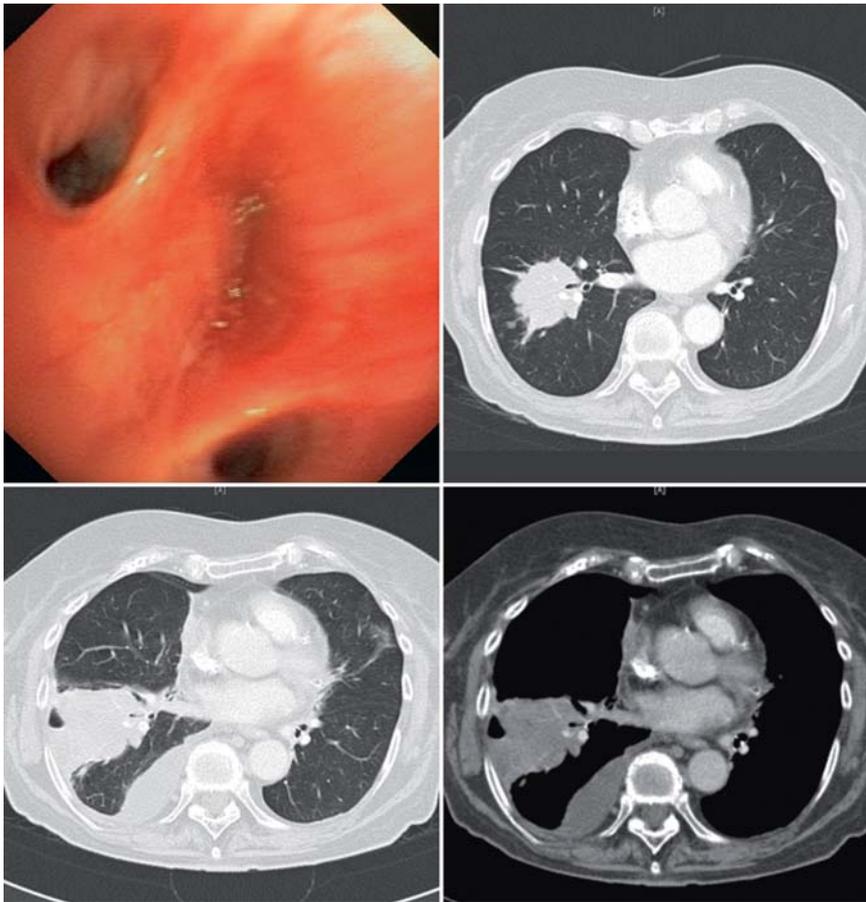
keinen Hinweis auf diese Gefäßmißbildung im Bereich der Segmentaufteilung. Trotz suffizientem Atemwegszugang verstarb die 64-jährige Patientin im Rahmen ihrer schweren Komorbidität.

Insgesamt wurden zwei Pneumothoraces beobachtet (2/469; 0,43%), jeweils nach peripherer und zentraler Kryobiopsie. In einem Fall trat komplikativ ein Pleuraempyem in der Folge des Pneumothorax auf (☛ Abb. 2). Ein Pneumomediastinum wurde nicht beobachtet. Blutungsunabhängig war in 2/469 Fällen bei schwerer Komorbidität eine Nachbeatmung und in 2/469 Fällen die Intensivüberwachung notwendig (0,43%).

## Diskussion

Die vorliegende Fallserie untersuchte 469 Patienten, bei denen bronchoskopisch sowohl mit Zange als auch mit einer Kryosonde Biopsien entnommen wurden. Wir konnten zeigen, dass sich die diagnostische Ausbeute durch die zusätzliche Anwendung der Kryobiopsie nach der reinen Zangenbiopsie signifikant verbessern ließ. Im untersuchten Kollektiv wurden als Nebenwirkungen, Blutungen und Pneumothoraces beschrieben. Bei der Kryobiopsie einer vorher nicht erkennbaren Gefäßanomalie kam es im zeitlichen Zusammenhang mit der Gewebentnahme zu einer pulmonalen Blutung mit Todesfolge.

Das Ziel dieser Fallserie war, die Anwendbarkeit der Kryotechnik bei der bronchoskopischen Routinediagnostik ohne Randomisation der Biopsiemethoden an einem größeren Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum zu untersuchen. Die vorliegenden Ergebnisse können mit anderen Untersuchungen verglichen werden, insofern sich Unterschiede der Effizienz zwischen Zange und Kryosonde darstellen lassen [13, 16]. Die hier gezeigte diagnostische Effizienz bei zentralen und peripheren Befunden für Zange und Kryosonde liegt in der Routine etwas unter dem Niveau anderer Arbeiten [12, 13, 16]. Ein Grund für die etwas geringere diagnostische Ausbeute kann die begrenzte Zahl der geplanten Biopsien sein. In unserem Ansatz war die minimale Mindest-



**Abb. 2** Lokalbefund und Computertomografie einer 68-jährige Patientin vor zentraler Kryobiopsie (oben). Nach der Biopsie entstand ein kleiner Pneumothorax mit nachfolgender Empyembildung (unten).

biopsiezahl auf zwei Zangenbiopsien und mindestens eine Kryobiopsie festgelegt. Wobei es im Ermessen des Untersuchers lag, ob mehr als eine Kryobiopsie entnommen wurde. Verschiedene Autoren weisen auf die Einschränkung der Diagnoserate der Zange allein hin, die unter 75% liegen soll [17]. Zudem hat auch die Biopsiezahl beim Einsatz der Zange einen relevanten Einfluss auf die Diagnoserate [18]. Nach Einführung einer neuen Biopsietechnik wurde in unserer Untersuchung aus Sicherheitsgründen die Mindestbiopsiezahl bewusst niedrig gehalten.

Die Gesamtdiagnoserate ließ sich durch die Kombination unterschiedlicher Methoden bei zentralen Probeentnahmen auf deutlich über 90% und bei peripheren Biopsien auf mehr als 80% anheben. Die Biopsiereihenfolge (erst Zangen-, dann Kryobiopsie) hat im Routineablauf keine Bedeutung und wird in aktuellen Untersuchungen angezweifelt [13]. Sie entspricht der hier gestellten Frage nach der Bedeutung der Kryotechnik als Ergänzung im Rahmen der unterschiedlichen Möglichkeiten der Biopsieroutine. Auch die Lokalisation der Läsion innerhalb des Bronchialsystems scheint keine wesentliche Bedeutung zu haben. Wobei hier beobachtet wurde, dass das Blutungsrisiko im Bereich der Segmentaufzweigungen beider Unterlappen höher zu sein scheint. Die quantitative und qualitative Überlegenheit der durch die Kryomethode gewonnenen Biopsien im Vergleich zu Zangenproben ist bereits wiederholt dargestellt worden [13, 15, 16], sodass auf eine erneute Morphometrie in unserer Untersuchung verzichtet wurde.

Anhand der vorliegenden Daten ist erkennbar, dass die Gewinnung einer Kryobiopsie mit zwei Zangenbiopsien den alleinigen Zangenbiopsien in Hinblick auf die diagnostische Effizienz klar überlegen ist. Unter Berücksichtigung aller etablierten Methoden

(TBNA, Bürste und EBUS-TBNA) bei der Kombination von Zangen- und Kryobiopsie fällt der zusätzliche Informationsgewinn durch die Kryobiopsie bei zentralen Befunden geringer aus als erwartet (7,4%). Im Gegensatz hierzu beträgt der Zugewinn jedoch 19,3% bei peripheren Befunden. Im Gesamtergebnis sind aber auch lediglich zytologisch gestellte Diagnosen enthalten (z.B. durch TBNA). Da jedoch an zytologischen oder sehr kleinen Proben nicht immer alle Fragestellungen ausreichend beantwortet werden können – hier sei insbesondere auf die zunehmende Bedeutung von Biomarkern und Mutationsanalysen hingewiesen –, liegt die Wertigkeit des hier untersuchten Verfahrens unter Umständen noch höher. Dennoch entspricht es der Untersuchungsrealität, insofern die Kombination der Methoden das diagnostische Niveau hebt. Beispielsweise bei der Diagnostik Nichtkleinzelliger Lungenkarzinome wird bei der Begutachtung explizit die Berücksichtigung der kombinierten histologischen und zytologischen Diagnostik empfohlen [19].

Die Kryotechnik galt in unserem Zentrum mit Beginn dieser Fallserie zunächst als nicht etabliert. Zugang zu dieser Technik hatte jeder endoskopierende Arzt, der die konventionellen Biopsietechniken beherrschte und entsprechend eingewiesen war. Dennoch war der Ausbildungsstand nicht identisch. Das Einschlusskriterium beschränkte sich auf die Indikation zur endoskopischen Diagnostik bei Verdacht auf Vorliegen eines Lungenkarzinoms oder einer malignen pulmonalen Manifestation. Insbesondere wenn sich bei laufender Untersuchung keine Ausschlusskriterien ergaben, war die Kryotechnik zu berücksichtigen. Wenn in Hinblick auf Komorbidität, Effektivität der Sedierung, Kreislaufstabilität, respiratorische Probleme, technische Erwägungen (z.B. tangential Biopsie) und bereits abgelaufener Untersuchungs-

dauer der Einsatz der Kryosonde sinnvoll und angemessen erschien, wurde sie angewendet. Daher darf hier die Tendenz zu einem Positiveffekt der Kryotechnik unterstellt werden, insofern möglicherweise überdurchschnittliche technische Voraussetzungen angestrebt wurden. Allerdings wurde mit vergleichbarem Vorgehen in anderen Studien ebenso die Kombination unterschiedlicher Biopsietechniken untersucht. Auf diesen additiven Effekt der kombinierten Zangen- und Kryobiopsie zielte die vorliegende Fallserie, die damit in der Tradition der Untersuchung kombinierter Effekte klassischer Biopsietechniken wie TBNA, Zange und Bürste steht [20].

Die Gründe für 68 Zweituntersuchungen, bei denen die Kryotechnik angewendet wurde, waren: In erster Sitzung war aufgrund des Lokalbefundes von einer eindeutigen Klärung ausschließlich mittels Zange ausgegangen worden. Auch gab es Patienten, die in Hinblick auf die Ausschlusskriterien nicht zu führen waren, sodass eine zweite Sitzung mit oder ohne Vollnarkose (s.o.) durchgeführt wurde. Oder das Material aus erster Untersuchung war nicht ausreichend, um alle morphologischen Fragen zu klären.

Daten zur Komplikationsrate und Untersuchungssicherheit lassen sich als direkter Vergleich zwischen Zange und Kryosonde nicht ableiten, da beide Methoden in derselben Untersuchung angewendet wurden. Ein additives Blutungsrisiko durch Zange und Kryosonde kann in unserer Untersuchung nicht ausgeschlossen werden. Allerdings weicht die Gesamtkomplikationsrate nicht vom bisher bekannten Risikoprofil ab [9, 12, 13, 16]. In unserem Untersuchungskollektiv wurde in keinem Fall eine Kryobiopsie durch eine vorhergehende Zangenbiopsie verhindert. Auch wenn hier kein direkter Vergleich der Blutungsneigung zwischen Zange und Kryosonde möglich ist, beschreibt dieser Sachverhalt die Grenzen des Kryosondeneinsatzes, da letztendlich der Einsatz immer im Ermessen des Untersuchers liegen muss.

Mit 7,3% traten mehr schwere (>3 Minuten) als leichte Blutungen (4,7%) auf. Dieses könnte einer subjektiven Einschätzung entsprechen, leichtere Blutungen in der Routine nicht zu erwähnen. Die Anwendung der Kryosonde führte in diesem Ansatz quantitativ zu keiner wesentlichen Steigerung der Blutungsneigung. Dennoch kam es im Einzelfall zu einer schweren Blutung mit Todesfolge bei Vorliegen einer Gefäßmalformation (► **Abb. 1**). Schwere Blutungen sind bei erfahrenen Untersuchern auch durch Zangenbiopsien möglich. Da Erfahrungen anderer Arbeitsgruppen vorliegen, sollte die Region der Segmentaufteilung nur mit größter Vorsicht untersucht und die Planung durch eine Computertomografie mit Kontrastmittel zur Gefäßabgrenzung optimiert werden. Grundsätzlich sind bei Anwendung der Kryobiopsie ein gesicherter Atemweg (z.B. durch Bronchoflex-Tubus s.o.) und eine tiefe Sedierung dringend zu empfehlen. Insgesamt wurden 18% aller Untersuchungen (84/469) in Vollnarkose durchgeführt (8,7% in starrer Technik, 41/469). Die hier dokumentierten Komplikationen traten jedoch unabhängig von der Sicherung der Atemwege auf. Bei schwerer Komorbidität muss allerdings in Einzelfällen aufgrund der notwendigen Narkose und des damit verbundenen Risikos auf eine Intubation und damit auf die Kryobiopsie verzichtet werden. Zusätzlicher Aufklärungsbedarf für den Patienten besteht in jedem Fall in Hinblick auf das Pneumothoraxrisiko bei zentraler Probenentnahme (► **Abb. 2**). Zwar konnte in unserer Studie kein bedeutsamer Unterschied des Risikos belegt werden, jedoch ist aufgrund der Methode eine Risikoerhöhung plausibel.

## Schlussfolgerung

▼ Die Kryotechnik ist eine ausreichend sichere und in die Routine integrierbare bronchoskopische Biopsiemethode. Sie ist mit einer leichten, aber messbaren Steigerung der Blutungsneigung verbunden, über die gesondert aufgeklärt werden muss. Ihr Einsatz sollte nur mit gesichertem Atemweg erfolgen. Darüber hinaus besteht Aufklärungsbedarf über ein verändertes Risikoprofil. Ob im Rahmen der Diagnostik zentraler Befunde die Kryotechnik der in der Routine üblichen Kombinationsdiagnostik einen unverzichtbaren Zugewinn bringen kann, verbleibt Gegenstand künftiger auch multizentrischer Studien. Im Rahmen der Diagnostik peripherer Läsionen ist ein Vorteil der zusätzlich eingesetzten Kryotechnik sehr wahrscheinlich.

## Abkürzungen

▼	LC	Lungenkarzinom
	TBNA	Transbronchiale Feinnadelaspiration
	EBUS	Endobronchialer Ultraschall

## Interessenkonflikt

▼ Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

- 1 Aleva RM, Kraan J, Smith M et al. Techniques in human airway inflammation: quantity and morphology of bronchial biopsy specimens taken by forceps of three sizes. *Chest* 1998; 113: 182–185
- 2 Berbescu EA, Katzenstein AL, Snow JL et al. Transbronchial Biopsy in Usual Interstitial Pneumonia. *Chest* 2006; 129: 1126–1131
- 3 Bilaceroglu S, Gunel O, Cagirici U et al. Comparison of endobronchial needle aspiration with forceps and brush biopsies in the diagnosis of endobronchial lung cancer. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997; 52: 13–17
- 4 Dasgupta A, Jain P, Minai OA et al. Utility of transbronchial needle aspiration in the diagnosis of endobronchial lesions. *Chest* 1999; 115: 1237–1241
- 5 Govert JA, Dodd LG, Kussin PS et al. A prospective comparison of fiberoptic transbronchial needle aspiration and bronchial biopsy for bronchoscopically visible lung carcinoma. *Cancer* 1999; 87: 129–134
- 6 Lam WK, So SY, Hsu C et al. Fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchial cancer: comparison of washings, brushings and biopsies in central and peripheral tumours. *Clin Oncol* 1983; 9: 35–42
- 7 Schenk DA, Bryan CL, Bower JH et al. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Chest* 1987; 92: 83–85
- 8 Hetzel M, Hetzel J, Schumann C et al. Cryorecanalization: a new approach for the immediate management of acute airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1427–1431
- 9 Schumann C, Lepper PM, Barth TF et al. Successful immediate cryorecanalization of a simultaneous high-grade tracheal and bronchial stenosis as rare manifestations of bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137: e17–e19
- 10 Gao H, Ding X, Wei D et al. Endoscopic management of benign tracheobronchial tumors. *J Thorac Dis* 2011; 3: 255–261
- 11 Franke KJ, Nilius G, Rühle KH. Use of cryoextraction in different types of airway obstruction. *Pneumologie* 2010; 64: 387–389
- 12 Hetzel J, Eberhardt R, Herth FJ et al. Cryobiopsy increases the diagnostic yield of endobronchial biopsy: a multicentre trial. *Eur Respir J* 18.08.2011 [Epub ahead of print]
- 13 Schumann C, Hetzel J, Babiak AJ et al. Cryoprobe biopsy increases the diagnostic yield in endobronchial tumor lesions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 417–421
- 14 Babiak A, Hetzel J, Krishna G et al. Transbronchial Cryobiopsy: A New Tool for Lung Biopsies. *Respiration* 2009; 78: 203–208
- 15 Griff S, Ammenwerth W, Schönfeld N et al. Morphometrical analysis of transbronchial cryobopsies. *Diagnostic Pathology* 2011; 6: 53–58

- 16 Aktas Z, Gunay E, Hoca NT et al. Endobronchial cryobiopsy or forceps biopsy for lung cancer diagnosis. *Ann Thorac Med* 2010; 5: 242–246
- 17 Schreiber G, McCrory DC. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest* 2003; 123: 115S–128S
- 18 Gellert AR, Rudd RM, Sinha G et al. Fibreoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax* 1982; 37: 684–7
- 19 Travis WD, Brambilla E, Noguchi M et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society: international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma: executive summary. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 381–385
- 20 Shure D, Fedullo PF. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of submucosal and peribronchial bronchogenic carcinoma. *Chest* 1985; 88: 49–51