Thieme

Komplikatives Hämatomediastinum einer 76-jährigen Patientin nach Durchführung einer endosonografisch gesteuerten transbronchialen Kryobiopsie (EBUS-TBKB) bei Verdacht einer Lymphomerkrankung

Complicated hematomediastinum in a 76-year-old patient after performing an endosonographically guided transbronchial cryobiopsy (EBUS-TBCB) with suspected lymphoma

Autorinnen/Autoren
Björn Schwick[1], Svetlana Kintsler[2], Katharina Lindemann-Docter[2], Danny Jonigk[2], José Miguel Sodi Luna[1], Ingo Krüger[3]

Institute
1 Klinik für Pneumologie, Luisenhospital Aachen, Aachen, Deutschland
2 Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland
3 Klinik für Thoraxchirurgie, Luisenhospital Aachen, Aachen, Deutschland

Schlüsselwörter
Hämatomediastinum, Mediastinale Lymphadenopathie, Kryobiopsie

Keywords
Hämatomediastinum, mediastinal lymphnode enlargement, cryobiopsie

eingereicht 27.10.2022
akzeptiert nach Revision 19.12.2022
online publiziert 2023

Bibliografie
Pneumologie
DOI 10.1055/a-2002-4972
ISSN 0934-8387
© 2023. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse
Björn Schwick, Luisenhospital Aachen, Klinik für Pneumologie, Boxgraben 99, 52064 Aachen, Deutschland
bjoern.schwick@luisenhospital.de

ZUSAMMENFASSUNG

Wir präsentieren den Fall einer Patientin mit schwerem Verlauf einer komplikativen mediastinalen Blutung nach endosonografisch gesteuerter transbronchialer Kryobiopsie (EBUS-TBKB) bei Verdacht einer fortgeschrittenen Lymphomerkrankung. Die EBUS-TBKB ist eine noch nicht routinemäßig angewandte effektive Untersuchungsmethode in der interventionellen Pneumologie zur Diagnose von Erkrankungen mit mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen und intrathorakalen Tumoren, mit der große Gewebezylinder im Mediastinum gewonnen werden können. Aufgrund der hohen diagnostischen Wertigkeit der endobronchialen ultraschallgesteuerten transbronchialen Nadelaspiration (EBUS-TBNA) zur Abklärung einer Lymphadenopathie sollte die Untersuchung nicht als Routineanwendung erfolgen. Indikationen für eine primäre EBUS-TBKB können sich bei Verdacht auf intrathorakale maligne Lymphome oder andere seltene Tumoren, bei denen umfangreiches unfragmentiertes Gewebematerial für die Diagnosefindung erforderlich ist, ergeben. Eine seltene und bisher nicht in der Literatur beschriebene Komplikation ist ein Hämatomediastinum, sodass vor Intervention eine sorgfältige Risikoabwägung von möglicherweise auftretenden Blutungskomplikationen erfolgen sollte und die invasivere Mediastinoskopie eine sicherere Untersuchungsmethode sein kann.

ABSTRACT

We present the case of a patient with severe complications from mediastinal bleeding after endosonographically guided transbronchial cryobiopsy (EBUS-TBKB) with suspected advanced lymphoma. The EBUS-TBKB is a new effective examination method in interventional pneumology for the diagnosis of diseases with mediastinal lymph node enlargement and intrathoracic tumors, with which large tissue cylinders in the mediastinum can be obtained. Due to the high diagnostic value of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for the clarification of lymphadenopathy, the examination should not be carried out as a routine application. Indications for a primary EBUS-TBKB arise when there is a suspicion of intrathoracic malignant lymphomas or other rare tumors in

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

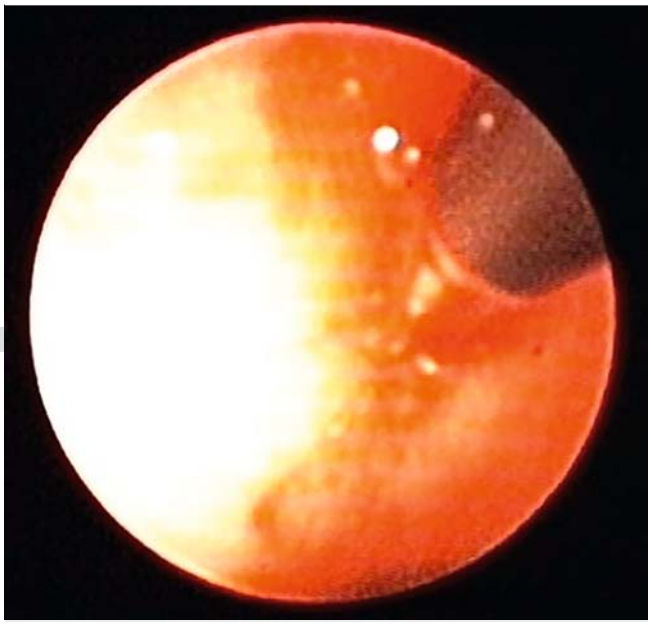
which extensive unfragmented tissue material is required for diagnosis. A rare complication that has not yet been described in the literature is a hematomediastinum, so that a careful risk assessment of possible bleeding complications should be carried out before intervention and the more invasive mediastinoscopy can be a safer examination method.

Hintergrund

Mithilfe von klassischen zytopathologischen Analysen wie mikroskopische Untersuchungen eingefärbter Zellen (konventionell mit Hämatoxylin- und Eosin-Färbung [HE]) nach Zytoblockanfertigung, Spezial- (z. B. Ziehl-Neelsen-Färbung) und immunhistochemischen Färbungen sowie molekularpathologischen Analysen (z. B. auf diverse Mykobakterien-Spezies) und DNA-Bildzytometrie gelingt mittels einer endobronchialen transbronchialen Nadelaspiration (EBUS-TBNA) aus vergrößerten und suspekten mediastinalen oder hilären Lymphknoten (LK) der Nachweis von Bronchialkarzinomen mit histologischer Subtypisierung, LK-Metastasen mit Zuordnung des Primärtumors und granulomatösen Erkrankungen in 90 % der Fälle [1–8]. Durch die mittlerweile breite Indikation von zielgerichteten Tumortherapien bei malignen Erkrankungen werden zusätzliche immunhistochemische (z. B. PD-L1) und molekulargenetische Untersuchungen am Tumormaterial zum Nachweis von Treibergenmuationen (z. B. ERFR-Mutation nach Sanger-Sequenzierung sowie ROS-1- und ALK-Rearrangierungen nach Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung [FISH] beim Lungenkarzinom) immer häufiger in interdiziplinären Tumorkonferenzen gefordert [9–13]. Technisch hat sich die Molekularpathologie in den letzten Jahren rasant entwickelt. Durch bspw. Sequenzier-Technologien wie Next Generation Sequenzing (NGS) können in vielen Tumoren (weitgehend abhängig von der Menge der gewonnenen Zellen) relevante genetische Alterationen gefunden werden [14]. Darüber hinaus unterliegt die Tumor-DNA stetigen Veränderungen, so können sich bspw. unter Therapie Resistenz-Mutationen ausbilden (z. B. im EGFR-Gen) und Re-Punktionen bzw. Re-Biopsien mit erneuter DNA-Analyse erforderlich werden. Gelegentlich reicht hierfür das Volumen an Gewebeproben durch EBUS-TBNA nicht aus, da sie zerkleinerte Tumorzellen bzw. sehr geringe Mengen an Tumorzellen enthalten können. Der Nachweis eines Lymphoms ist zudem durch zytologische Testverfahren häufiger nicht möglich. Hier spielen v. a. folgende Faktoren eine Rolle: geringe Menge an Tumorzellen, Fehlen der Grundarchitektur des Tumors aufgrund des fragmentierten Materials, entnahmebedingte Artefakte. Zusätzlich von wichtiger Bedeutung ist die Erfahrung der Pathologen in der hämatopathologischen Diagnostik sowie Einholung der Zweit- oder referenzpathologischen Meinung [15]. Sensitivitäten und Spezifitäten der zytologischen Diagnostik von Non-Hodgkin-Lymphomen variieren zwischen 66–100 % bzw. 58–100 % [12].

Methodik

Die endosonografisch gesteuerte transbronchiale Kryobiopsie (EBUS-TBKB) ist eine noch nicht routinemäßig angewandte effektive Untersuchungsmethode, um ausreichend Gewebe für Diagnostik zu gewinnen [16]. Zunächst werden die Atemwege



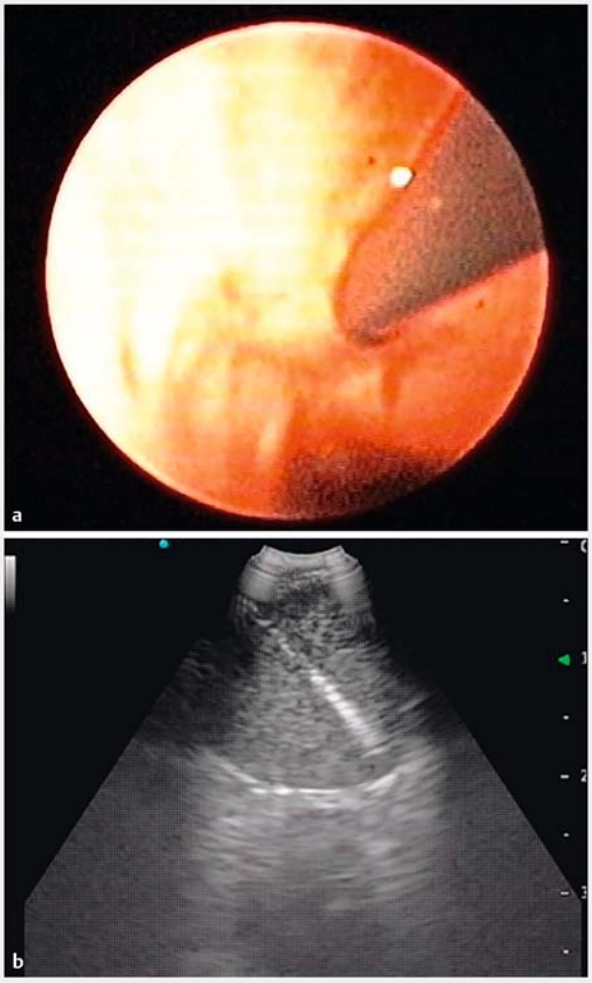
▶ **Abb. 1** Stichkanalpräparation mit der 19-G-Ebusnadel durch Vorschieben der Plastikschutzhülle der Nadel in Richtung Punktionsstelle.

endoskopiert, dann die mediastinalen und hilären LK endobronchial sonografiert, Größe, Lage und Blutversorgung festgelegt. Dann wird eine EBUS-TBNA eines LK mit einer Standard-19-Gauge-Nadel durchgeführt. Um den Stichkanal zu erweitern, wird die Plastikschutzhülle der Nadel in Richtung Punktionsstelle geschoben (▶ **Abb. 1**) oder ein elektrisches Messer verwendet. Das System mit TBNA-Nadel wird entfernt, das Material gewonnen und die Kryosonde (ERBE 1,1 cm) durch den Arbeitskanal des EBUS-Bronchoskops eingeführt, der Stichkanal aufgesucht und die Kryosonde in den vorher punktierten LK unter endobronchialer sonografischer Sicht vorgeschoben (▶ **Abb. 2 a** und **b**). Der Durchmesser des Stichkanals ist nach Punktion mit einer 19-Gauge-Nadel meistens ausreichend groß, gelegentlich ist eine Inzision notwendig, um die Kryosonde durch den Stichkanal in den LK vorzuschieben. Zwischen 5–7 Sekunden wird die Sonde in dem LK angefroren und nachfolgend die Kryosonde mit dem EBUS-Bronchoskop bei anhaltender Aktivierung der Sonde „en bloc“ entfernt (▶ **Abb. 3 a** und **b**). Das Verfahren wird in Intubationsnarkose angewendet.

Fallbeschreibung

Eine 76-jährige Patientin wurde wegen eines im Röntgen-Thorax aufgefallenen rechtsseitigen Pleuraergusses in unsere Lungenklinik zugewiesen. Bei Aufnahme in die Klinik befand sich die Patientin im reduzierten Allgemein- und hageren Ernäh-

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung



▶ **Abb. 2 a, b** Vorschieben der Kryosonde über den Stichkanal in den Tumor.

▶ **Abb. 3 a, b** Biopsat nach TBKB.

rungszustand, kreislaufstabil, nicht sauerstoffpflichtig, sie äußerte zunehmende Belastungsdyspnoe, Müdigkeit und Allgemeinzustandsverschlechterung seit einigen Wochen. An Vorerkrankungen bekannt waren eine arterielle Hypertonie und chronisch obstruktive Bronchitis unklaren GOLD-Status. Laborchemisch zeigten sich eine leichte Leukozytose mit Linksverschiebung ohne Vorstufen der Granulopoese sowie ein mäßig erhöhtes CRP. Die Analyse des Pleuraergusses nach Punktion ergab ein lymphozytäres Exsudat. Die Computertomografie von Thorax und Abdomen zeigte ein vergrößertes Lymphknotenkonglomerat im Mediastinum subkarinal sowie eine große retroperitoneale Raumforderung (▶ **Abb. 4 a** und **b**), die mit einer Lymphomerkrankung vereinbar war. Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose führten wir eine endobronchiale ultraschallgesteuerte transbronchiale Nadelaspiration (EBUS-TBNA) mit einer 19-Gauge-Nadel und eine EBUS-TBKB durch. Endosonografisch zeigten sich mediastinale und bihiläre vaskularisierte vergrößerte Lymphknoten mit einer Größe zwischen 10 und 20 mm. Bei der zunächst durchgeführten EBUS-TBNA eines subkarinalen Lymphknotens trat eine leichte endobronchiale Nachblutung auf. Anschließend führten wir eine einmalige EBUS-TBKB des subkarinalen Lymphknotens durch. Die nachfolgend stärkere endobronchiale Blutung konnte durch die Installation von Suprarenin-Injektionen zunächst kontrolliert werden. Die Patientin wurde über den Überwachungsraum auf die Normalstation verlegt. 2 Stunden später wurde die Patientin mit respiratorischem Versagen und Schock vorgefunden, auf die Intensivstation verlegt, intubiert und beatmet. Das Röntgenbild zeigte eine ausgedehnte rechtsseitige zentrale Verschattung (▶ **Abb. 5**), sonografisch stellte sich wenig Pleuraerguss dar, der punktiert wurde und laborchemisch keinen Hinweis auf einen Hämatothorax zeigte. Bei instabilen Kreislaufverhältnissen wurde die Patienten mit Infusionen, Katecholaminen und Erythrozytenkonzentraten stabilisiert. Ein Angio-Thorax-CT zeigte ein großes mediastinales Hämatom mit aktiver Blutung und partiell abgehobener Pleura parietalis (▶ **Abb. 6 a** und **b**). Der klinische Zustand stabilisierte sich, so-

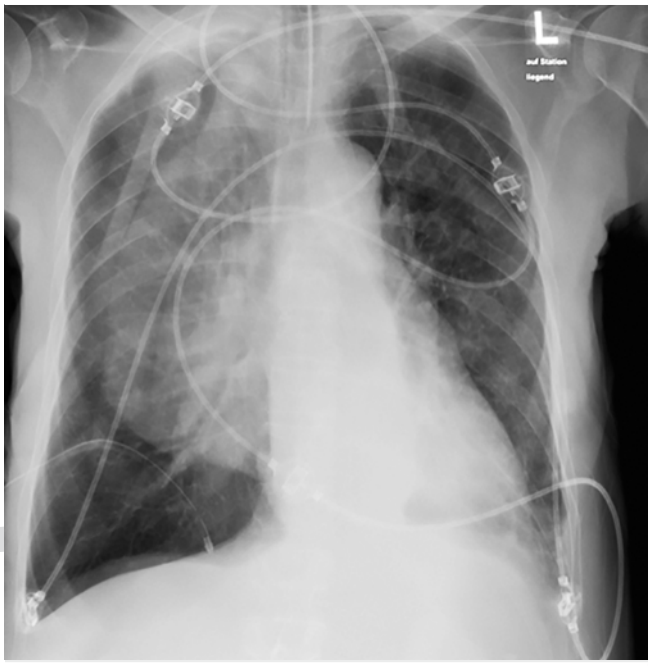
Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

▶ **Abb. 4** **a** Vergrößertes Lymphknotenkonglomerat im Mediastinum subkarinal mit rechtsseitigem Pleuraerguss. **b** Retroperitoneale Raumforderung.

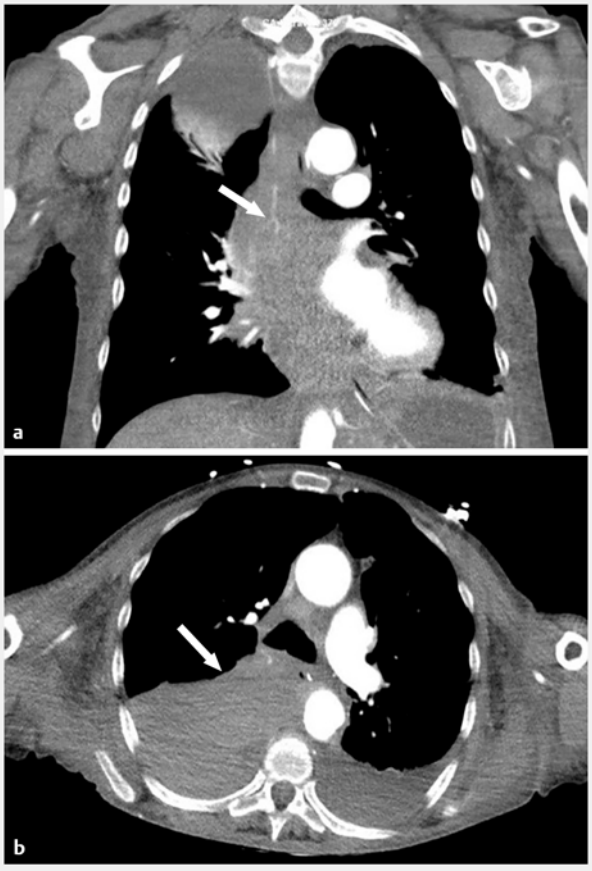
dass keine Intervention zur Blutstillung (OP, Coiling) notwendig wurde. Ein Verlaufs-CT zeigte keine Größenzunahme. Die Patientin erholte sich und konnte nach zwei Tagen Intensivaufenthalt auf Normalstation verlegt werden. Die histologische Aufarbeitung der Kryobiopsie (▶ **Abb. 7**) in Verbindung mit der zytologischen Analyse des Pleuraergusses konnte die Diagnose eines Marginalzonenlymphoms erbringen. Die Proben der TBNAs zeigten keine Tumorzellen. Anschließend wurde die Patientin in unserem Tumorboard vorgestellt und auf die onkologische Station verlegt.

Diskussion

Die Einführung der EBUS-TBNA zur Diagnostik von mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen hat als minimal-invasive Untersuchungsmethode einen deutlichen Rückgang der invasiven Biopsieentnahmen wie bspw. der mediastinoskopischen LK-Extirpationen herbeigeführt. Die Leitlinien der führenden Fachgesellschaften empfehlen seit Jahren zunächst die EBUS-

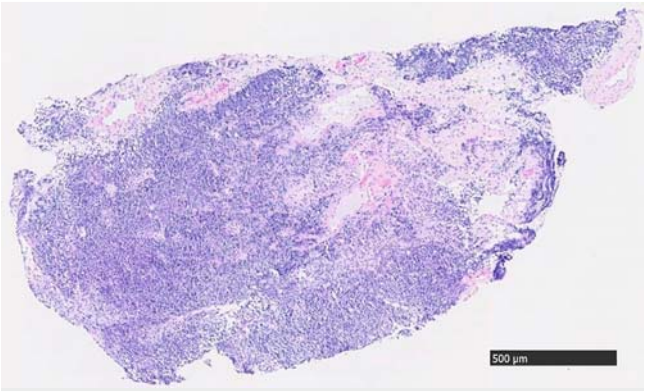


▶ **Abb. 5** Hämatomediastinum nach EBUS-TBMK.



▶ **Abb. 6** **a, b** Akute Blutung aus einer Bronchialarterie und abgehobene Pleura parietalis 30 Minuten nach Intervention.

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung



▶ **Abb. 7** Auf dieser Aufnahme ist ein kleiner Partikel mit monomorpher lymphoider Population zu erkennen. Die ergänzende immunhistochemische Aufarbeitung der Zellen zeigte eine partielle Expression von CD23 und geringe Proliferation (Ki-67 ca. 10 %). Weitere Marker zeigten keine typische Konstellation für eine chronisch-lymphatische Leukämie, ein follikuläres Lymphom oder ein Mantelzelllymphom. Eine molekularpathologische Analyse war an dieser kleinen Probe nicht aussagekräftig. Parallel eingesandte Flüssigkeit (Pleuraerguss) zeigt jedoch eine monoklonale B-Zell-Population. Somit käme in Zusammenschau beider Proben und aller Analysen bei der Patientin in 1. Linie ein Marginalzonenlymphom infrage.

TBNA bzw. endosonografische ultraschallgesteuerte Feinnadelaspiration (EUS-FNA) zur Abklärung von intrathorakalen Lymphknotenvergrößerungen [17, 18]. Auch nach der gültigen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Bronchialkarzinoms aus dem Jahr 2018 sowie der aktuellen ASCO-Guideline nach einer Metaanalyse [19] sollte bei Verdacht auf mediastinale Lymphadenopathie zunächst eine EBUS-TBNA durchgeführt werden. In unserer Klinik werden alle suspekten Lymphknoten bzw. Konglomerate standardmäßig zwei- bis dreimal mit einer 19- oder 21-Gauge-Olympus-Nadel punktiert.

Obwohl eine ausgezeichnete diagnostische Ausbeute durch diese Prozeduren resultiert, ist die Menge an Gewebe manchmal nicht ausreichend, um eine sichere Diagnose von seltenen Tumoren, insbesondere von Lymphomen zu stellen [15, 20], bzw. das Material nicht geeignet, um molekulargenetische Untersuchungsverfahren (z. B. NGS) an Tumormaterial durchführen zu können. In diesen Fällen muss mehr Tumorgewebe durch andere Untersuchungsmethoden gewonnen werden.

Bei nicht schlüssigem Befund besteht die Indikation zur Mediastinoskopie, die jedoch bei starker Kyphose der Wirbelsäule nicht bzw. bei vorangegangener mediastinaler Operation nur schwer durchführbar ist. Komplikativ tritt selten eine Rekurrenzparese auf. Im Rahmen der Mediastinoskopie werden üblicherweise die Lymphknotenstationen 2, 4, 7 und allenfalls 10 erreicht [21], wogegen die EBUS-TBNA auch aus hilären Lymphknotenstationen ausreichend Material gewinnen kann.

Neben invasiven Maßnahmen kommen hier zur Gewinnung von mehr Gewebe, wenn nicht bereits bei der Erstpunktion erfolgt, die Re-Punktion mit einer Nadel größeren Durchmessers (19-Gauge) sowie (gegebenenfalls dann unmittelbar nach der Re-Punktion durch Vorschieben der Sonde in den Stichkanal) die Kryobiopsie zum Tragen. Kryobiopsie bezeichnet ein bronchoskopisches Verfahren, bei dem mittels einer speziellen Sonde Lungengewebe an der Sonde angefroren und dann die Sonde entweder mit Bronchoskop bzw. bei der Minisonde durch den Arbeitskanal des Bronchoskops entfernt werden kann. Die Gewebeproben sind deutlich größer als die durch Zangenbiopsien gewonnenen Gewebeproben, sodass diese Untersuchungsmethode seit Jahren v. a. bei der Abklärung von diffusen Lungenparenchymveränderungen und gut erreichbaren zentralen Lungenläsionen [22] zum Tragen kommt.

Die Kryobiopsie kann auch bei der Untersuchung von Lymphknotengewebe angewandt werden. Es gelingt dann deutlich mehr Gewebe zu gewinnen als mit einer transbronchialen Nadelaspiration. Zhang und Kollegen haben in ihrer Studie 179 Patienten mit auffälliger Lymphadenopathie einer EBUS-TBNA und TBKB unterzogen. Bezüglich der Diagnostik von Lymphomen war die TBKB der TBNA deutlich überlegen (25 vs. 91,7 %). Es traten wenige milde Komplikationen auf (2 Pneumothoraces, 1 Pneumomediastinum) [16].

Eine Alternative zur Gewinnung von mehr Lymphknotengewebe war in der Vergangenheit eine endobronchiale ultraschallgesteuerte transbronchiale Zangenbiopsie, die durch einen zuvor erzeugten Stichkanal in den Lymphknoten hervorgeschoben werden konnte, um Biopsien zu entnehmen [23].

Im Vergleich zur transbronchialen Nadelaspiration gelang jedoch kein überzeugender Vorteil bezüglich der Diagnose einer malignen Erkrankung. Zudem ergaben sich Schwierigkeiten beim Vorschieben der Zange durch den Stichkanal des Bronchus bei paratrachealen Lymphknoten [24].

In der Fallbeschreibung war die TBKB zur endgültigen Diagnose eines Marginalzonenlymphoms hilfreich, welches sonst nur mit invasiveren Verfahren hätte diagnostiziert werden können. Dieser positiven Bewertung entgegenzustellen ist eine in unserer Klinik entstandene (und bisher bei zwischenzeitlich mehr als 30 Interventionen nicht wieder aufgetretene) schwere Komplikation mit einem Hb-relevanten intensivpflichtigen Hämatomediastinum (▶ **Abb. 5**) trotz vorheriger sorgfältiger sonografischer Begutachtung des Mediastinums mit Erfassung eines nicht vollständig vaskularisierten pathologisch vergrößerten Lymphknotens. Der Lymphknoten wurde sowohl mit der EBUS-Nadel wie mit der Kryosonde problemlos punktiert. Im CT stellte sich nach Stabilisierung der Patientin eine aktiv blutende intrathorakale Bronchialarterie (▶ **Abb. 6 a** und **b**) dar, die offenbar beim ruckartigen Entfernen der Kryosonde mit dem angefrorenen Biopsat (En-bloc-Verfahren), bestehend aus LK und Bronchialarterienästen, verletzt wurde. Nach unserer Recherche ist so eine Komplikation nach über 200 Interventionen noch nicht publiziert worden. In der Literatur werden an Komplikationen nach EBUS-TBKB Pneumothorax und Pneumomediastinum mit nur mildem klinischen Verlauf erwähnt [16, 25].

Es bedarf somit vor einer geplanten TBKB einer sorgfältigen Risikoabwägung bezüglich möglicher auftretender Blutungskomplikationen. Der Lymphknoten sollte nicht homogen vaskularisiert sein, angrenzende v. a. sklerotische bzw. verkalkte Gefäße müssen zuvor endosonografisch bzw. farbdopplersonografisch ausgeschlossen werden. Unter der Vorstellung, dass mit steigender Anfrierzeit mehr Gewebe angefroren und entfernt wird, haben wir in unserer Klinik die Anfrierzeit auf 5 Se-

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung

kunden begrenzt. Die Intervention soll nur in Lungenkliniken mit der Etablierung eines 24/7 thoraxchirurgischen Bereitschaftsdienstes durchgeführt werden.

Zusammenfassend ist die EBUS-TBKB eine effektive diagnostische Alternative zur invasiveren Mediastinoskopie bezüglich der Entnahme von ausreichendem Gewebe im Mediastinum, insbesondere zur Diagnosesicherung von Lymphomen und seltenen intrathorakalen Tumoren. Wir empfehlen anhand der aktuellen Datenlage und Erfahrungen unter den oben geschilderten sorgfältigen Abwägungen die primäre EBUS-TBKB bei Verdacht auf mediastinale Lymphome oder seltene intrathorakale Tumoren, da mittels einer alternativ zu bedenkenden TBNA häufig nicht genügend unfragmentiertes Material zur Diagnosestellung gewonnen werden kann [12, 20].

Zur Abklärung von mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen bei Verdacht auf Lungenkarzinome oder granulomatöser Erkrankungen ist von einer TBKB nicht zuletzt wegen der geschilderten Komplikation und der ausgezeichneten Sicherheit der Diagnosefindung durch TBNAs [24] abzuraten, gegebenenfalls empfiehlt sich bei zweifelhaftem Befund dann eine TBKB [26].

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

[1] Wong M, Yasufuk K, Nakajima T et al. Endobronchial ultrasound: new insight for the diagnosis of sarcoidosis. Eur Respir J 2007; 29: 1182–1186 doi: 10.1183/09031936.00028706

[2] Stoy SP, Segal JP, Mueller J et al. Feasibility of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology specimens for next generation sequencing in non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2018; 19: 230–238 doi: 10.1016/j.cllc.2017.11.010

[3] Shitrit D, Adir Y, Avriel A et al. EBUS-TBNA is Sufficient for Successful Diagnosis of Silicosis with Mediastinal Lymphadenopathy. Lung 2018; 196: 441–445 doi: 10.1007/s00408-018-0129-3.

[4] NICE Guideline Updates Team (UK). Evidence reviews for effectiveness of non-ultrasound-guided TBNA, EBUS-TBNA or EUS-FNA for people with a probability of mediastinal malignancy: Lung cancer: diagnosis and management: Evidence review. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2019

[5] Trisolini R, Baughman RP, Spagnolo P et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in sarcoidosis: Beyond the diagnostic yield. Respirology 2019; 24: 531–542 doi: 10.1111/resp.13537

[6] Tone M, Inomata M, Awano N et al. Comparison of adequacy between transbronchial lung cryobiopsy samples and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples for next-generation sequencing analysis. Thorac 2021; 12: 251–258

[7] Murthi M, Donna E, Arias S et al. Diagnostic Accuracy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) in Real Life. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 118 doi: 10.3389/fmed.2020.00118 eCollection 2020

[8] Gupta N, Muthu V, Agarwal R et al. Role of EBUS-TBNA in the Diagnosis of Tuberculosis and Sarcoidosis. J Cytol 2019; 36: 128–130 doi: 10.4103/JOC.JOC_150_18

[9] Udagawa H, Kirita K, Naito T et al. Feasibility and utility of transbronchial cryobiopsy in precision medicine for lung cancer: Prospective single-arm study. Cancer Sci 2020; 111: 2488–2498 doi: 10.1111/cas.14489

[10] Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388 doi: 10.1056/NEJMoa0909530

[11] Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2011; 12: 735–742

[12] Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): An open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2014; 15: 213–222

[13] Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J et al. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378: 113–125 doi: 10.1056/NEJMoa1713137

[14] Kage H, Kohsaka S, Shinozaki-Ushiku A et al. Small lung tumor biopsy samples are feasible for high quality targeted next generation sequencing. Cancer Sci 2019; 110: 2652–2657 doi: 10.1111/cas.14112

[15] Schubert J, Ecke M. Pneumologische Zytopathologie. Berlin: Walter de Gruyter GmbH; 2019

[16] Zhang J, Guo J-R, Huang Z-S et al. Transbronchial mediastinal cryobiopsy in the diagnosis of mediastinal lesions: a randomised trial. Eur Respir J 2021; 58: 2100055 doi: 10.1183/13993003.00055-2021

[17] The American Thoracic Society and The European Respiratory Society. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 320–332 doi: 10.1164/ajrccm.156.1.ats156.1

[18] Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). Chest 2007; 132 (Suppl. 03): 202S–220S doi: 10.1378/chest.07-1362

[19] Daly ME, Singh N, Ismaila N et al. Management of Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2021; 22: 1–31 doi: 10.1200/JCO.21.02528

[20] Dhooria S, Mehta RM, Madan K et al. A Multicenter Study on the Utility of EBUS-TBNA and EUS-B-FNA in the Diagnosis of Mediastinal Lymphoma. Bronchology Interv Pulmonol 2019; 26: 199–209 doi: 10.1097/LBR.0000000000000552

[21] Lerut T, De Leyn P. Mediastinoscopy. Shields General Thoracic Surgery 2019; 1: 297–307 doi: 10.1510/mmcts.2004.000158

[22] Franke K-J, Linzenbold W, Nuessle D et al. A New Tool for Transbronchial Cryobiopsies in the Lung: An Experimental Feasibility ex vivo Study. Respiration 2016; 91: 228–234 doi: 10.1159/000443990

[23] Darwiche K, Theegarten D, Wohlschläger J et al. Gewinnung einer EBUS-geführten PE mittels einer neu entwickelten Zange. Pneumologie 2011: 65 – V65 doi: 10.1055/s-0031-1271999

[24] Bramley K, Pisani MA, Murphy TE et al. EBUS-Guided Cautery-Assisted Transbronchial Forceps Biopsies: Safety and Sensitivity Relative to Transbronchial Needle Aspiration. Ann Thorac Surg 2016; 101: 1870–1876

[25] Gonuguntla HK, Shah M, Gupta N et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryo-nodalbiopsy: a novel approach for mediastinal lymph nodesampling. Respirol Case Rep 2021; 9: e00808 doi: 10.1002/rcr2.808

[26] Elmufdi FS, Peterson MK, Niccum D et al. Evaluating Yield of 19 Versus 21 G EBUS-TBNA Needles: A Prospective Study. J Bronchology Interv Pulmonol 2021; 28: 29–33 doi: 10.1097/LBR.0000000000000674

Elektronischer Sonderdruck zur persönlichen Verwendung