



SINOSI

TITOLO DELLO STUDIO	The Crown Confronto tra ago a punta a corona e ago a smusso singolo per la guida della criobiopsia transbronchiale mediastinica (TMC) nella diagnosi dei linfonodi mediastinici: studio multicentrico prospettico interventistico, randomizzato, in aperto, nella vita reale sulla sicurezza e fattibilità della tecnica.
SPONSOR	Prof.ssa Tomassetti Sara, Responsabile dell'Unità di Pneumologia Interventistica Dipartimento di medicina sperimentale e clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze, Italia.
ELENCO CENTRI COINVOLTI	Centro Coordinatore Prof. Sara Tomassetti <i>Unità di Pneumologia Interventistica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Ospedale Universitario di Careggi, AOU Careggi – Firenze, Italia</i> <i>s.tomassetti@gmail.com</i> Centri Satellite Prof. Venerino Poletti <i>Pneumologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Giovanni Battista Morgagni e Luigi Pierantoni” (Forlì), Università di Bologna.</i> Dott.ssa Emanuela Barisione <i>Pneumologia Interventistica, Ospedale Policlinico San Martino (Genova)</i> emabarisione@yahoo.it Dr.ssa Lina Zuccatosta <i>Respiratory Diseases Unit, Azienda Ospedaliero-Universitaria “Ospedali Riuniti”, Ancona</i> linazuccatosta@tiscali.it Dr. Christian Gurioli <i>Pneumologia, Ravenna</i> christian.gurioli@gmail.com Dr. Miguel Ariza-Prota <i>Interventional Pulmonology Unit, Oviedo, Spain</i> arizamiguel@hotmail.com Dr. Jurgen Hetzel <i>Interventional Pulmonology, Switzerland</i> juergen.hetzel@web.de Dr. Javier Pérez-Pallarés <i>Interventional Pulmonology Unit, Santa Lucía Hospital of Cartagena, Murcia, Spain</i> <i>email: jvperpal@gmail.com</i> Dr. Sammy Onyancha <i>Interventional Pulmonology Unit, Frankfurter Rotkreuz-Kliniken, Germany.</i> <i>email: sammyonyancha@gmail.com</i> Dott.ssa Daniela Usturoi <i>Interventional Pulmonology Unit, Foch Hospital in Suresnes France.</i> <i>email: d.usturoi@hopital-foch.com</i>



BACKGROUND e RAZIONALE	<p>Il campionamento endoscopico dei linfonodi mediastinici rappresenta un momento chiave nel processo diagnostico, sia per patologia benigna che maligna, e l'EBUS-TBNA (endobronchiale ecoguidato – agoaspirato transbronchiale), rappresenta attualmente la metodica di scelta per studiare le patologie mediastiniche.</p> <p>Nuove tecniche di campionamento stanno emergendo in pneumologia interventistica perseguendo l'obiettivo di ottenere tessuto adeguato per la diagnosi e la caratterizzazione di malattie mediastiniche sia benigne che maligne e la più promettente è stata recentemente descritta come la criobiopsia mediastinica transbronchiale (TMC). I nostri dati, corroborati dalle recenti linee guida, mostrano che i campioni forniti dalla criobiopsia sono significativamente più accurati di quelli forniti dalla normale biopsia con forcipe e hanno una resa diagnostica inferiore a quella dei campioni chirurgici nelle malattie polmonari interstiziali. Lo sviluppo degli ultimi anni mostra che la criobiopsia non solo consente la raccolta di campioni di tessuto tumorale di grandi dimensioni e ben conservati per la valutazione istologica e molecolare dal polmone, ma più recentemente anche dai linfonodi mediastinici con la TMC.</p> <p>Studi preliminari su questa nuova tecnica, hanno evidenziato una buona resa diagnostica dei campioni esaminati e una buona sicurezza. Tuttavia, ad oggi sono stati condotti solo pochi studi e con diversi approcci endoscopici. Per consentire alla criosonda di entrare nel mediastino due dei tre studi hanno utilizzato l'ago coltello, più recentemente Ariza -Prota et al hanno descritto l'uso di un ago 22G con punta a corona. Nella nostra pratica clinica, abbiamo adottato quest'ultimo metodo utilizzando sia l'ago normale da 22G che l'ago con punta a corona da 22G. Mancano completamente dati che confrontino questi due approcci con ago e la fattibilità e la sicurezza della tecnica devono essere chiarite da studi più ampi. Pertanto, riteniamo che sia obbligatorio raccogliere sia retrospettivamente che prospettivamente i dati della nostra esperienza di vita reale per implementare l'attuale corpo della letteratura. Questo background fornisce lo scenario migliore e una forte motivazione per indagare se la TMC è fattibile e sicura nella nostra pratica di vita reale e se migliora la caratterizzazione delle linfadenopatie benigne e maligne del mediastino.</p>
OBIETTIVI DELLO STUDIO	<p>Obiettivo primario: confrontare la fattibilità (espressa come prevalenza di biopsia riuscita) della TMC dopo TBNA EBUS eseguita con ago con punta a corona 22G (Ago 1) rispetto a dopo EBUS standard 22G (Ago 2).</p> <p>Obiettivi secondari:</p> <ul style="list-style-type: none">• Identificare possibili fattori predittivi di fallimento della procedura in base alle caratteristiche dei linfonodi;• Valutare la sicurezza della procedura;• Valutare la resa diagnostica complessiva dell'EBUS-TMC;• Valutare la qualità dei campioni TMC per una corretta valutazione anatomopatologica e ROSE;• Confrontare il tempo operativo delle procedure utilizzando l'ago 1 e l'ago 2.
DISEGNO DELLO STUDIO	Studio multicentrico prospettico interventistico, randomizzato, in aperto, nella vita reale



POPOLAZIONE IN STUDIO	<p>Tutti i pazienti visitati presso l'Unità di Pneumologia Interventistica dei centri partecipanti per la caratterizzazione EBUS della malattia mediastinica.</p> <p>Criteri di inclusione</p> <ul style="list-style-type: none">• Indicazione per la diagnosi della malattia del mediastino sia in sospette patologie benigne che maligne.• Linfonodo visibile mediante EBUS > 10 mm (diametro corto)• Nessun vaso arterioso > 1 mm all'interno dell'area della biopsia nodale• Nessuna necrosi estesa, ascessi o cisti mediastiniche• Consenso informato scritto prima di qualsiasi procedura specifica• Almeno 18 anni di età <p>Criteri di esclusione</p> <ul style="list-style-type: none">• Controindicazioni alla broncoscopia <p>Ritirarsi dagli studi</p> <p>I pazienti hanno il diritto di ritirarsi volontariamente dallo studio in qualsiasi momento e per qualsiasi motivo. Inoltre, lo sperimentatore ha il diritto di ritirare un paziente dallo studio in qualsiasi momento.</p> <p>Le ragioni per l'interruzione del paziente dallo studio possono includere, ma non sono limitate a quanto segue:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ritiro del consenso da parte del paziente• Soggetto non conforme alle procedure dello studio• Interruzione dello studio o chiusura del sito• Perdita al follow-up o morte
FARMACO, DISPOSITIVO MEDICO, NUTRACEUTICO, CAMPIONI BIOLOGICI UMANI, ALTRO IN STUDIO	Ago EBUS con punta a corona, ago EBUS a smusso singolo e criosonda da 1,1 mm
TEMPISTICHE DELLO STUDIO	<p>Durata dello studio per paziente: ogni paziente sarà seguito per 1 settimana. I casi non diagnostici verranno seguiti per 6 mesi e verranno raccolti dati chirurgici o altri dati pertinenti per raggiungere una diagnosi finale.</p> <p>Durata dell'arruolamento: l'arruolamento durerà 12 mesi e continuerà fino al raggiungimento del numero predeterminato di pazienti.</p> <p>Durata totale dello studio: 24 mesi</p>



MISURE DI RISPOSTA AL TRATTAMENTO	<p>Endpoint primario Successo del TMC dopo l'EBUS-TBNA. Il successo è definito come il recupero di almeno 1 campione criogenico.</p> <p>Endpoint secondari</p> <ul style="list-style-type: none">• Caratteristiche dei pazienti• Esperienza di endoscopista• Tecnica broncoscopica (intubazione/sedazione)• Caratteristiche dei linfonodi:<ul style="list-style-type: none">• stazione nodale (numero);• dimensione (mm);• elastosonografia qualitativa (colore prevalente blu o verde);• Prevalenza degli eventi avversi (Vedi paragrafo specifico)• Possibilità di raccogliere materiale adeguato per una diagnosi• valutazione anatomopatologica e ROSE:<ul style="list-style-type: none">○ Campione adeguato per ROSE (sia positivo che negativo);○ Assenza di artefatti sul campione bioptico;○ Per patologia maligna: possibilità di analisi immunoistochimica completa, molecolare (quando indicata) e, per i linfomi, diagnosi del sottotipo.○ Per patologia benigna: materiale adeguato per la diagnosi istopatologica.• Tempo medio della procedura (minuti)
DIMENSIONAMENTO DEL CAMPIONE E METODI STATISTICI DI ANALISI DEI DATI	<p>Per garantire una potenza del 90% sono necessari almeno 214 pazienti (107 per ciascun gruppo). Prevediamo di arruolare almeno 300 pazienti, 30 per ciascun centro. Una volta raggiunti i 30 pazienti, ulteriori pazienti potranno essere arruolati in base alle decisioni individuali dei centri partecipanti (i pazienti saranno randomizzati 1:1).</p> <p>Le variabili continue saranno descritte dalla media e dalla deviazione standard mentre quelle categoriali dalle frequenze assolute e relative.</p> <p>Per valutare la differenza di fattibilità tra i dispositivi (ago1 vs ago2) verrà utilizzato il test esatto di Fisher.</p> <p>Per identificare possibili fattori predittivi del fallimento della procedura verrà utilizzato un modello di regressione logistica semplice e multiplo (con metodo di selezione all'indietro). OR e verrà riportato l'intervallo di confidenza del 95%. La capacità predittiva verrà valutata utilizzando l'area sotto ROC e il suo intervallo di confidenza al 95%.</p> <p>Ciascun evento avverso sarà riportato in base alla frequenza assoluta e relativa.</p> <p>I parametri anatomopatologici e ROSE verranno descritti in base alla natura della variabile.</p> <p>Per confrontare il tempo di funzionamento tra i dispositivi (ago 1 vs ago 2) verranno utilizzati il test T, il test T di Satterthwaith o il test di Mann-Whitney secondo il test di Shapiro-Wilk e il test F rispettivamente per la distribuzione della normalità e l'omoschedasticità.</p> <p>Il livello di significatività sarà fissato al 5%.</p>



**Azienda
Ospedaliero
Universitaria
Careggi**

SOD Pneumologia Interventistica
DIRETTORE
Prof.ssa S. Tomassetti



Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi
Sede legale: Largo G.A. Brambilla, 3 - 50134 FIRENZE
C.F. e P.I.: 04612750481
tel. 055 794.111 (centralino)
aouc@aou-careggi.toscana.it - aoucareggi@pec.it
www.aou-careggi.toscana.it

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare
SOD Pneumologia Interventistica
Padiglione 12C (DEAS)
tel. 055 7947200 - fax 055 7949877
pneumologia.interven@aou-careggi.toscana.it