

HERZLICH WILLKOMMEN

G.HUTAREW

INSTITUT FÜR PATHOLOGIE UND MOLEKULARPATHOLOGIE , SALZBURG

SALZBURGER SYMPOSIUM THORAXCHIRURGIE
20. – 21.02.2025



CONTRA

Oxford Debate: Rapid On-Site-Evaluation im
Rahmen der Bronchoskopie“

Grundlegende Punkte: Rapid On-Site Evaluation (ROSE)

- zytologisches Schnellverfahren
 - Durchführung während einer Bronchoskopie
 - endobronchiale Ultraschallgestützten Feinnadelaspiration (EBUS-TBNA)
 - Entnommenes Material wird schnell gefärbt (Diff quick oä.)
 - Sofortige mikroskopische Untersuchung durch einen Cytopathologen unter dem Mikroskop
 - **VORLÄUFIGE also nicht endgültige Diagnose / Staging von Prozessen , meist maligne Tumoren der Lunge und des Mediastinums**
 - **Information ob ausreichend adäquates Material vorhanden oder ob weitere Materialgewinnung von Nöten**
 - interdisziplinäre Diskussion zwischen Zytologen und Klinikern, um die weitere Vorgehensweise zu bestimmen
 - **ROSE per se verlängert die Dauer einer Bronchoskopie**
-

Diagnostische Möglichkeiten bei ROSE

1. Kriterien die plausibel für Benignität sprechen (Entzündungszellen, Granulome, Aspergillus)
 - CAVE kann aus dem Randbereich eines malignen Prozesses stammen
 2. Eindeutige Malignitätskriterien, Maligner Prozess muß 100 %ig sicher sein
 - Nicht notwendig histologische Entität, (Carcinom versus Lymphom, NSCLC vs SCLC, oder eventuell sogar Frage nach Metastasen wie Melanom)
 - CAVE klinische Schnellschüsse
 3. Atypische /suspekte Veränderungen, abnormal aber nicht ausreichend für eine definitive Diagnose
 - Selten (homöopathisch) verwenden
 - Sollte kein Papierkorb für pseudointelligente Befundung sein
 4. Normales unauffälliges histopathologisches Bild. Vereinbar mit regulärem Lungengewebe (alveoläres Gewebe, endobronchiale Mucosa)
 - Cave: Läsion nicht getroffen
-

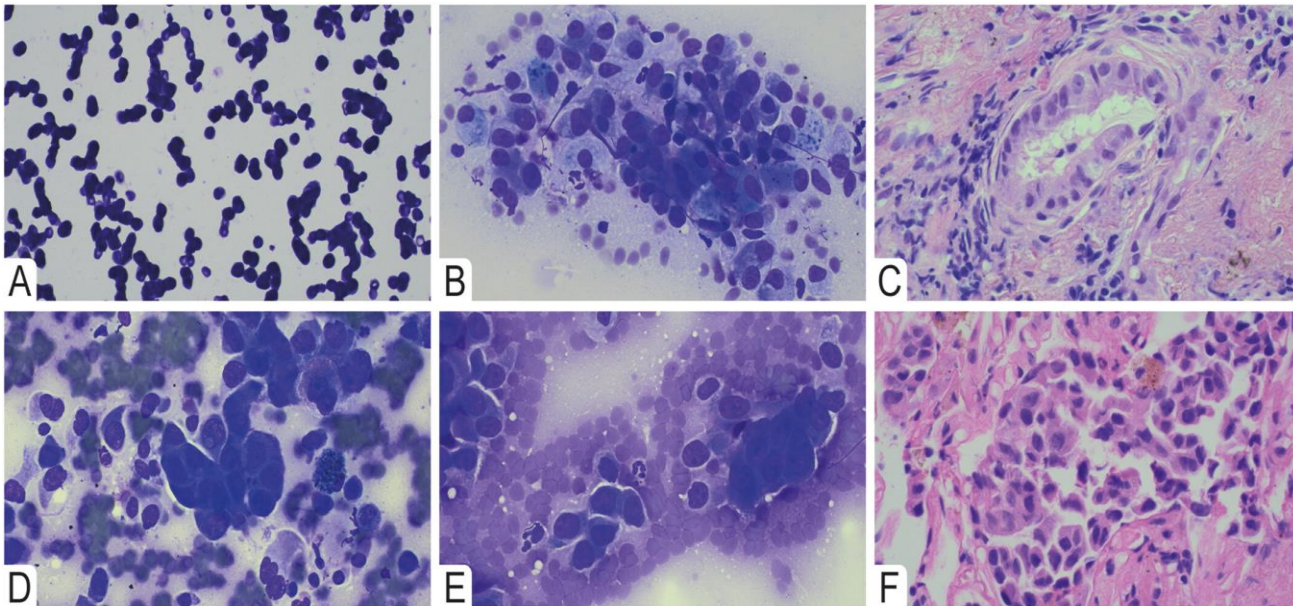
Rapid on-site evaluation of touch imprint cytology in navigation bronchoscopy for small peripheral pulmonary nodules

Cancer Cytopathology, Volume: 132, Issue: 4, Pages: 233-241, First published: 12 February 2024, DOI: (10.1002/cncy.22786)

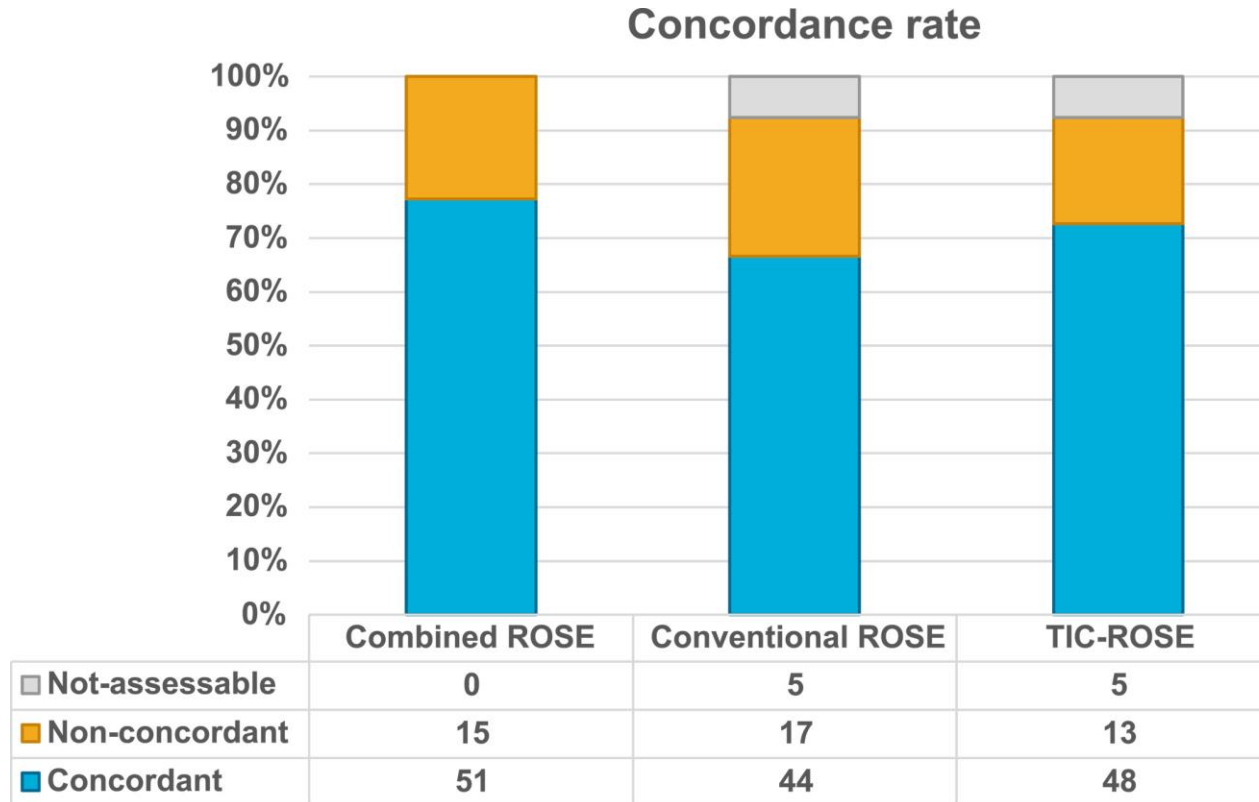
- **Vergleich Ergebnisse cytologischen und histologischen Materials**
 - Gewonnenes Material von Zytologie (TBNA und Bürstenbiopsien für on-site evaluation = ROSE, gefärbt mit Giemsa Diff Quick Färbung)
 - Histologie (Zangen- und Cryobiopsy = TIC-ROSE)
 - **Gleichzeitig Methodenvergleich**
 - Touch imprint cytology TIC-ROSE and conventional rapid on-site evaluation ROSE
 - ROSE aus ausgestrichenem Material aus einer Nadel oder einem Bürstenabstrich
 - TIC-ROSE: histologisches Material wird auf einen Objektträger aufgebracht und mit einer 18 gauge Nadel ausgerollt, dabei bleibt ausreichend Gewebe auf dem OT für eine “TIC-ROSE” Untersuchung.
 - **Analysiert von erfahrenen Cytopathologen (> 15 Jahre Erfahrung mit Lungendiagnostik)**
-

Rapid on-site evaluation of touch imprint cytology in navigation bronchoscopy for small peripheral pulmonary nodules

- Two examples of pulmonary lesions assessed with conventional ROSE, TIC-ROSE, and conventional histology processing techniques (ROSE slides, Giemsa/Diff-Quik stain; histology samples, H&E stain). Case 1: (A) TBNA slide, not assessable; (B) TIC slide, NSCLC (preferred adenocarcinoma); (C) histology forceps sample, non small cell carcinoma (consistent with adenocarcinoma). Final pathology, adenocarcinoma; location, right upper lobe. Case 2: (D) TBNA slide, NSCLC (preferred adenocarcinoma); (E) TIC slide, NSCLC (preferred adenocarcinoma); (F) histology forceps sample, non small cell carcinoma (consistent with adenocarcinoma). Final pathology, adenocarcinoma; location, right lower lobe. Original magnification $\times 400$ in A–F. NSCLC indicates non small cell lung cancer; ROSE, rapid on-site evaluation; TBNA, transbronchial needle aspiration; TIC, touch imprint cytology.



Rapid on-site evaluation of touch imprint cytology in navigation bronchoscopy for small peripheral pulmonary nodules



Anmerkung: ROSE zeigt Trefferquote bei sehr erfahrenen Cytopathologen von 68 %

Diagnostische Qualität und Unsicherheiten bei ROSE:

- **Subjektive und Interobserver Variabilität:**
 - ROSE Interpretation beruht auf der **sofortigen Bewertung durch den Cytopathologen (man kann nicht die Nacht darüber schlafen)**
 - **Subjektive Einschätzung unter Zeitdruck und hohe Interobserver Variabilität, vor allem bei problematischen Fällen**
 - Anmerkung : Interobservervariabilität wird später ermittelt dh. Wenn Proben zB bei QM nachkontrolliert werden
 - **Deutlicher Nachteil gegenüber strenger Routinediagnostik mit Beteiligung anderer Pathologen (Vieraugenprinzip) und einem Mehr an Zeit.**
 - **Limitiertes Material für weiterführende Untersuchungen:**
 - **ROSE benötigt Material, limitiert die zur Verfügung stehende Menge für wichtige Zusatztests (IHC, flow cytometrie, molekulare Untersuchungen - Biomarker)**
 - Die Qualität der Proben kann variieren, und es kann schwierig sein, ausreichend Material für die spätere Bewertung zu gewinnen, **insbesondere bei kleineren oder schlecht zugänglichen Läsionen.**
 - Kann letztendlich die korrekte Diagnose verzögern / verhindern speziell bei Metastasen oder Lymphomen oa. Wenn Rebiopsie unabwendbar ist
 - **Potential für Fehldiagnosen:**
 - **Schnelldiagnostik + limitiertes Material + Quetschartefakte + problematische Architektur oder Cytomorphologie = Nährboden für Fehlinterpretationen und fehlgesteuertes Patientenmanagement**
 - **Schnell muss nicht immer etwas Positives sein.**
 - Ungünstigste Konstellation: unerfahrener Biopsierender + ebensolcher Cytopathologe + inadäquates Material + technisch-methodische Probleme
 - Anmerkung : inadäquates Material muss als solches erkannt werden
-

Resourcenineffizienz bei ROSE

- **Gesteigerte Kosten:**

- ROSE benötigt die **Anwesenheit eines Cytopathologen während der Untersuchung = Personalkosten (beinhalten auch Ausbildung und Schulung) und Kosten der Expertise sowie entsprechende technische Ausrüstung.**
- ROSE ist bei vielen Fällen nicht gerechtfertigt (bei hoher Malignitätswahrscheinlichkeit in Vortestungen, eindeutige Ergebnisse bildgebender Verfahren, gut zugängliche und große Läsion).

- **Workflowirritationen:**

- **ROSE kann einen eingespielten Workflow der Pathologie / Cytopathologie empfindlich irritieren,**
- Pathologen und Cytopathologen sind ein Mangelberuf, tendenziell soll es noch problematischer werden
- **Sofortige Bearbeitung des Materials kann mit anderen evtl wichtigeren Aufgabe kollidieren,**
- Sequentielles Vorgehen bei ROSE Kostet einen Pathologen möglicherweise viel Zeit, in der er andere wichtigere Fälle abarbeiten könnte.
- **Besonders ärgerlich Warte / Standzeiten wenn Cytopathologe zum Biopsieraum kommen muss oder auf eine Folgeprobe warten muss**
- Anmerkung: hier könnte digitale Befundung hilfreich sein

- **Redundanz:**

- **Mehrfache Nennung / Erhebung eigentlich überflüssiger für die Information nicht notwendiger Elemente**
 - **Speziell bei erfahrenen Biopsierenden, Leicht zugänglichen Läsionen, bestehenden zweifelsfreien Ergebnissen aus Voruntersuchungen, bildgebenden Verfahren ist die Erfolgsrate mit und ohne ROSE ident.**
 - **= Kosten und Ressourcenverschwendung**
-

Einfluss auf Ausbildung und Qualitätskontrolle

- **Beeinträchtigte Ausbildung / Weiterbildung:**

- Die Einführung von ROSE erfordert umfangreiche Schulungen für das medizinische Personal, was zusätzlichen Aufwand und Zeitbedarf bedeutet
- Die spontane sofortige ROSE Diagnostik verhindert eine Überprüfung und Diskussion durch / mit erfahrenen Seniorcytopathologen.
- Führt zu Verunsicherungen und kann ein Problem in der Ausbildung werden, verschlechtert die Lernkurve des Auszubildenden

- **Probleme bei der Qualitätskontrolle:**

- **Hauptproblem der Lungendiagnostik ist die geringe Materialmenge** (wir machen oft aus Einzelzellen / kleinsten Zellgruppen die Diagnose mit hohem Risiko ohne Hasardeure zu sein)
 - **ROSE Präparate können so zur Herausforderung im Rahmen der Standardisierung von Prozessen in der Qualitätskontrolle werden**, schwierig um eine gleichbleibende genaue standardisierte Diagnostik zu gewährleisten.
 - **Viele periphere Cytopathologen bemühen sich um eine Diagnose bei Präparaten die in Zentren einfach als inadequat bewertet werden**
-

ROSE

- **Qualitätsverbesserung und Reduktion von Rebiopsien OHNE ROSE:**
 - Durch Routine und gute Ausbildung der Biopsierenden, saubere Technik,
 - Akkurate Planung vor dem Eingriff,
 - genaueste Analyse der vorhandenen Bildgebung, anderer Voruntersuchungen und klinische Korrelation
 - **CAVE:** auch mit ROSE sind erneute Eingriffe notwendig (sampling errors, weiterführende Untersuchungen um mehr Material zu erhalten)
 - **"ROSE gibt eine sofortige Information an die Kliniker ":**
 - Gleichzeitig größter Nachteil und Vorteil
 - Sofortige Diagnostik kann sehr hilfreich sein, darf aber nicht auf Kosten der diagnostischen Genauigkeit und Qualität sowie der Ressourcen gehen
 - Gefahr klinischer / therapeutischer Schnellschüsse die zu Schädigung der Patienten führen.
 - **Besser die richtige Diagnose mit konventioneller Methodik abwarten, auch wenn sie Zeit benötigt**
-

Rapid On-Site Evaluation (ROSE)

- Ist ROSE gerechtfertigt in allen Routinesituationen? **Nein.**
 - Ist die Trefferquote von 68% überzeugend ? **Fraglich**
 - Dort wo ROSE klinisch Sinn macht (Kleine Läsionen, unklare Dignität): **geringe Erfolgsquote**
 - Verkürzt ROSE die Bronchoskopiedauer ? **Nein**
 - Erhält man eine endgültige Diagnose bei ROSE? **Nein**
 - Ist eine Untersuchung ohne ROSE kosteneffizienter und nachhaltiger ? **Ja**
 - Genaue Planung
 - + gut ausgebildete und erfahrene Biopsierende
 - + optimierter Laborworkflow zur Probenaufarbeitung
 - + Möglichkeit des cytopathologischen Konsils
 - + vernünftige Auswahl weiterführender Untersuchungen (IHC, MolPath ua)
 - **Somit endgültige Diagnose**
-

Anmerkung: Einsatz digitaler Telecytopathologie

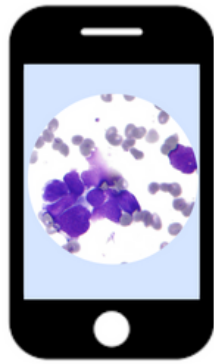
- Zeitgewinn und bessere Organisation vor allem für den Pathologen

Rapid On-Site
Evaluation

+



+



+

Artificial
Intelligence

Anmerkung: Digitale Zytopathologie bei ROSE

1. Pathologen und Cytopathologen sind Mangelware und das soll in Zukunft noch schlechter werden [1] das bedeutet man muss erst einmal einen Cytopathologen zur Verfügung haben
 2. Cytopathologe muss während des Eingriffs nahe/im Bronchoskopieraum sein,
 3. EBUS Proben werden sequentiell befundet bis eine geeignete Probe entnommen wurde = Zeitverlust durch Ruhe und Wartezeiten
 4. ROSE hat subjektive und Interobservervariabilität speziell bei Problemfällen – wenn digital von einer Pathologie befundet wird kann eine Diskussion mit Kollegen geführt werden
 5. Effizienzsteigerung durch Automatisierung der Materialabarbeitung während der Bronchoskopie und durch Einsatz digitaler Telecytopathologie.
-

References

- 1. Zakowski MF. “...That which we call a rose...”: a critical analysis of rapid on-site evaluation. *Cancer Cytopathol.* 2016;124:857-861.
 - 2. Flaherty KT, Chen AP, O’Dwyer PJ, et al. NCI-Molecular Analysis for Therapy Choice (NCI-MATCH or EAY131): interim analysis results. Oral and poster presentation at: American Association for Cancer Research (AACR) 107th Annual Meeting; April 16-20, 2016; New Orleans, LA
 - P. Kops, S. E., Vos, S., & J. Verhoeven, R. L. (2024). Rapid on-site evaluation of touch imprint cytology in navigation bronchoscopy for small peripheral pulmonary nodules. *Cancer Cytopathology*, 132(4), 233-241. <https://doi.org/10.1002/cncy.22786>
 - [1] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213294521000521>
 - [2] <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5846691/>
 - [3] <https://www.nature.com/articles/s41746-024-01159-9>
 - [4] <https://www.nature.com/articles/s41467-023-38104-5>
 - [5] <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2024.09.19.24313954v1.full.pdf>
 - [6] <https://link.springer.com/article/10.1007/s00216-023-04978-z>
 - [7] <https://skopedmicro.com>
-

VIELEN DANK FÜR IHRE AUFMERKSAMKEIT
UND IHR ENGAGEMENT!

HUTAREW/PATHOLOGIE UND
MOLEKULARPATHOLOGIE

