



UNIVERSITA' POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

**STUDIO PROSPETTICO RANDOMIZZATO DI
CONFRONTO TRA AGOASPIRAZIONE
TRANSBRONCHIALE CON BRONCOSCOPIO
CONVENZIONALE VS BRONCOSCOPIO
ULTRASOTTILE PER LA DIAGNOSI DI LESIONI
POLMONARI PERIFERICHE**

Relatore: Chiar.mo

Prof. Stefano Gasparini

Tesi di laurea di:

Davide Febi

Correlatore: Chiar.ma

Prof.ssa Martina Bonifazi

A.A. 2021/2022

Indice

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE	4
1.1 NODULO POLMONARE	4
1.2 IMAGING.....	7
1.3 WORK-UP DIAGNOSTICO DEL NODULO POLMONARE	13
1.3.1 Rischio Malignità	13
1.3.2 Noduli Sub-solidi	16
1.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE E FATTORI DI RISCHIO	21
1.4.1 Neoplasie Maligne	26
1.4.2 Patologie Benigne	28
CAPITOLO 2. METODICHE DIAGNOSTICHE	32
2.1 RESEZIONE CHIRURGICA	32
2.2 AGOASPIRATO TRANSTORACICO TC-GUIDATO (TTNA).....	34
2.3 BRONCOSCOPIA CONVENZIONALE: AGOASPIRATO TRANSBRONCHIALE IN GUIDA FLUOROSCOPICA.....	37
2.3.1 Indicazioni	39
2.3.2 Aspetti tecnici	40
2.3.3 Tecnica di esecuzione.....	41
2.3.4 Controindicazioni	45
2.3.5 Resa diagnostica.....	46
2.4 NUOVE TECNOLOGIE BRONCOSCOPICHE	47
2.4.1 Navigazione Broncoscopica Virtuale (VBN)	48
2.4.2 Broncoscopia con Navigazione Elettromagnetica (ENB).....	49
2.4.3 Ecoendoscopia Transbronchiale con Sonda Radiale (r-EBUS)	50
2.4.4 Broncoscopi ultrasottili	52
CAPITOLO 3. STUDIO SPERIMENTALE.....	56
3.1 RAZIONALE DELLO STUDIO	56
3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO	57
3.3 MATERIALI E METODI	57
3.3.1 Calcolo del campione	60
3.4 RISULTATI	60

3.4.1 Caratteristiche dei pazienti in studio	60
CAPITOLO 4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI.....	63
BIBLIOGRAFIA.....	66

CAPITOLO 1. INTRODUZIONE

1.1 NODULO POLMONARE

Secondo la definizione della *Fleischner Society* un nodulo polmonare solitario (SPN) è una opacità radiografica con margini ben definiti, di aspetto circolare e diametro minore o uguale a 3 cm; è una lesione completamente circondata da parenchima polmonare normale e non associata ad adenopatia, atelettasia o versamento pleurico¹.

Lesioni con diametro superiore a 3 cm sono identificate come “masse” e andrebbero considerate neoformazioni maligne fino a prova contraria.

Lesioni inferiori a 3 mm di diametro, invece, sono definite micronoduli².

Un nodulo polmonare solitario può essere categorizzato in tre differenti gruppi in base al contesto clinico nel quale esso viene rilevato: SPN incidentale, SPN associato a sintomi e SPN rilevato in un programma di screening. Questa distinzione è importante poiché la probabilità di malignità di un nodulo varia in funzione della presentazione clinica e, di conseguenza, il rischio di cancro polmonare impatta sulla scelta dell’algoritmo diagnostico più appropriato e sulla frequenza con la quale vengono ripetute le indagini radiologiche di sorveglianza della lesione¹.

Il sempre più diffuso ricorso ad indagini d’imaging nella comune pratica clinica e la sempre più ampia gamma di indicazioni hanno fatto sì che i noduli polmonari, molto spesso incidentali, vengano riscontrati con maggiore frequenza rispetto al passato. Infatti, recenti dati evidenziano come circa il 25-30% delle indagini di tomografia computerizzata (TC) del torace, eseguite nella popolazione generale, risultino positive per il riscontro di un nodulo polmonare. Le percentuali sono ancora più alte se si considera il sottogruppo di pazienti a rischio per tumore del polmone, essendo il nodulo polmonare solitario la tipica

forma di presentazione radiologica della malattia neoplastica polmonare localizzata.

Il cancro del polmone è la causa globale più frequente di morte correlata a malattia neoplastica. La mortalità è strettamente connessa con l'identificazione tardiva di questa patologia che rimane asintomatica per gran parte della sua storia naturale e conduce a diagnosi solo una volta raggiunto uno stadio avanzato di malattia, con conseguenti scarse possibilità terapeutiche^{3 4}. D'altro canto, le indagini di screening condotte negli USA e in Canada hanno dimostrato come la diagnosi precoce del cancro del polmone permetta di ridurre del 20% la mortalità correlata alla malattia. Per questo sono state formulate linee guida, come quelle della *Fleischner Society*, al fine di facilitare il management dei noduli polmonari incidentali identificati alla TC torace; analogamente sono in corso di validazione programmi di screening strutturati a livello nazionale al fine di massimizzare la diagnosi precoce di eventuali noduli maligni⁵.

I noduli polmonari sono distinti in solidi o sub-solidi, in base alla loro densità nelle immagini TC. I noduli sub-solidi sono a loro volta divisi in non-solidi (o a *ground-glass*, quando costituiti solamente da un pattern a vetro smerigliato, ovvero visibili come un'area di opacità circolare che permette comunque di apprezzare la struttura broncovascolare del parenchima polmonare) e in opacità a componente mista (o parzialmente solidi, quando si associa una componente solida a quella a *ground-glass*)^{2 6 7 8}.

I noduli parzialmente solidi possono essere analizzati confrontando le immagini TC con finestra polmonare e mediastinica. Qualsiasi porzione del nodulo visibile nella finestra mediastinica è considerata componente solida e la porzione della lesione non apprezzabile con questa finestra di osservazione è invece considerata a *ground-glass*^{2 7}.

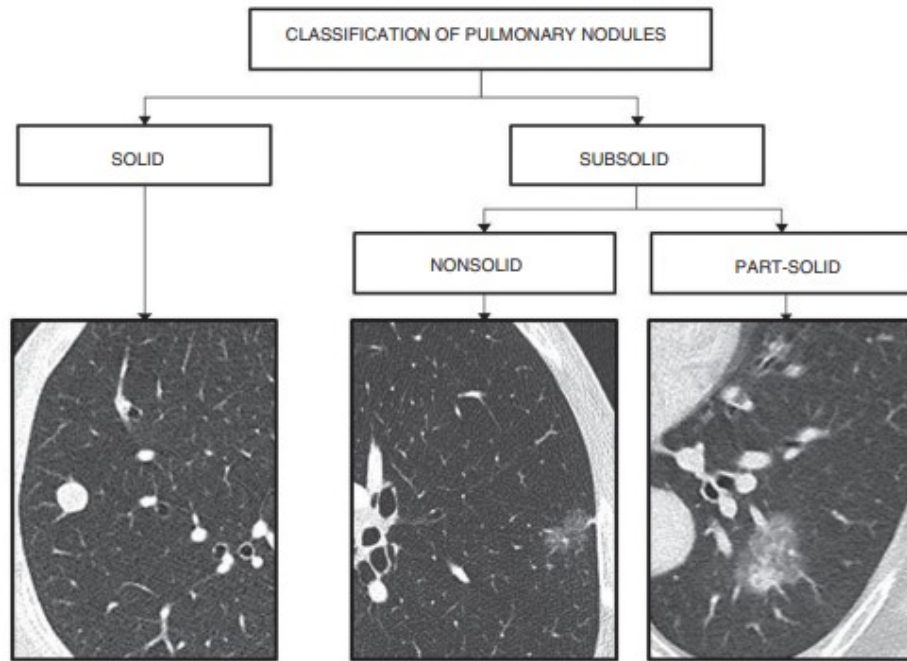


Fig.1 Classificazione di noduli polmonari

I noduli solidi sono solitamente espressione di granulomi, cicatrici polmonari, linfonodi, amartomi, lesioni amiloidosiche, noduli reumatoidi in corso di artrite reumatoide, infezioni (incluse quelle da micobatteri e funghi), malformazioni vascolari, neoplasie maligne primarie (carcinomi broncogeni e neoplasie neuroendocrine sono gli istotipi più frequenti) o secondarie (metastasi)⁹. Invece, molti noduli sub-solidi sono formazioni transitorie e secondarie a infezioni od emorragie. Tuttavia, quando questi persistono nel tempo, spesso rappresentano patologie nello spettro degli adenocarcinomi polmonari invasivi². Le opacità a *ground-glass* corrispondono, in caso di neoplasie maligne, a adenocarcinomi non-invasivi, minimamente invasivi o con pattern di crescita predominante di tipo lepidico.

Il rischio che un nodulo polmonare sia un cancro del polmone si attesta attorno all'1%, con variazioni notevoli in base alle caratteristiche del nodulo e del paziente, ivi compresi i fattori di rischio^{10 11}.

Il primo passo nella gestione di un nodulo polmonare rilevato incidentalmente alle indagini d'imaging (solitamente TC torace) è quello di valutare il rischio di malignità in base alle caratteristiche sia del nodulo sia del paziente.

I fattori di rischio considerati sono numero, dimensioni, densità e morfologia dei noduli, localizzazione nel parenchima polmonare, presenza di enfisema e fibrosi, esposizione a fumo di tabacco o altri cancerogeni inalatori (asbesto, uranio, radon e silicio), età, genere e storia familiare del paziente.

I fattori predittivi più importanti per definire la probabilità che un nodulo sia maligno sono le dimensioni del nodulo e l'età del paziente. Il cancro del polmone è molto raro prima dei 35 anni e raro prima dei 40, ma a partire da questa fascia di età la frequenza aumenta con significativi incrementi al progredire dell'età².

1.2 IMAGING

Il riscontro di un nodulo polmonare è frequentemente incidentale e si verifica solitamente a seguito di esecuzione di esami di diagnostica per immagini, eseguiti di solito per altro motivo, in soggetti altrimenti asintomatici. La radiografia del torace in alcuni casi permette l'identificazione di noduli polmonari ed occasionalmente di formulare una presuntiva diagnosi di benignità, ma è sicuramente la TC del torace a fornire una più precisa caratterizzazione delle nodularità, in merito a dimensioni, forma, margini, densità, velocità di crescita nel tempo, localizzazione nel parenchima polmonare, presenza di calcificazioni e loro pattern di distribuzione nella lesione, presenza di tessuto adiposo ed altre caratteristiche radiologiche. La TC torace con sezioni sottili è quindi la tecnica di imaging raccomandata per l'inquadramento di noduli polmonari individuati alla radiografia del torace, nonché per il loro follow-up^{12 13}.



Fig. 2 Immagine TC di nodulo polmonare del lobo superiore destro

I maggiori predittori di malignità sono le dimensioni del nodulo e l'eventuale tasso di crescita¹. Quest'ultimo è espresso come tempo di raddoppiamento del volume del nodulo, ovvero il numero di giorni che un nodulo impiega per raddoppiare di volume od anche per aumentare del 26% il proprio diametro. A noduli che hanno una rapida crescita corrisponde un tempo di raddoppiamento del volume inferiore. La maggior parte dei noduli maligni ha tempi di raddoppiamento di volume tra 30 e 400 giorni. Se sono disponibili immagini precedenti del nodulo è fondamentale effettuare sempre il confronto delle immagini al fine di eseguire la valutazione dell'eventuale tasso di crescita, dato molto indicativo del rischio di malignità^{1 14}.

L'acquisizione delle immagini con tecnica a strato sottile, quindi spessore delle *slices* di 1,25 mm, con successiva ricostruzione assiale planare dell'immagine permette di rilevare segni che sono altamente suggestivi di lesione maligna, indipendentemente dai tempi di crescita, come il *bronchus sign* o margini

spiculati del nodulo^{15 16 17}. Tuttavia, nella maggior parte dei casi le acquisizioni vengono effettuate con sezioni di 2,5 mm di spessore che permettono comunque di avere una adeguata accuratezza nel valutare le variazioni di dimensioni e densità durante l'intervallo del follow-up, con particolare attenzione all'evoluzione della componente solida. Questi elementi su cui si focalizza l'attenzione sono sufficienti per indirizzare il management di un nodulo¹⁸. Il tempo di raddoppiamento del volume rimane il parametro più significativo nel follow-up di un nodulo polmonare, ma tutti gli altri parametri sia clinici sia d'imaging devono essere tenuti in considerazione per un corretto approccio diagnostico^{15 19 20 21}.

Secondo le linee guida della *American College of Radiology* in associazione con la *Society of Thoracic Radiology* (stilate per standardizzare l'acquisizione delle immagini TC al fine di ottimizzare la qualità delle immagini e la sicurezza del paziente nel contesto di programmi di screening per il tumore del polmone, avviati negli USA e in Canada) le immagini dovrebbero essere ottenute con TC multidetettore elicoidale in un unico respiro, nella fase di inspirazione, eseguita senza somministrazione di mezzo di contrasto endovenoso e con acquisizione delle immagini che dovrebbe estendersi dagli apici polmonari a recessi costofrenici, consigliando la ricostruzione della immagine assiale con fette dello spessore di 2,5 mm o meno e intervalli di ricostruzione uguali o inferiori allo spessore della fetta. La ricostruzione multiplanare può essere utile per meglio apprezzare la posizione e la forma dei noduli^{22 23}. I sistemi di rilevamento computer-assistiti possono essere utilizzati per avere una valutazione semiautomatica od automatica del volume e della crescita del nodulo; questo permette di avere una valutazione più precisa e riproducibile, limitando la variabilità operatore-dipendente²⁴. In termini di sicurezza per il paziente, la dose di radiazioni dovrebbe essere la più bassa possibile senza compromettere la qualità dell'immagine. Nei programmi di screening, la TC deve essere impostata in modo da produrre una dose di radiazioni per unità di

volume minore o uguale a 3 mGy per un paziente di dimensioni standard (altezza 170 cm; peso 69,75 kg)^{22 23}.

Secondo la *Fleischner Society* la dimensione di un nodulo inferiore di 10 mm deve essere misurata su immagine TC con finestra polmonare e espressa come la media del diametro più lungo e di quello perpendicolare a quest'ultimo su una singola immagine TC assiale, arrotondando al numero intero più vicino espresso in millimetri². Valutando la crescita del nodulo nelle indagini TC eseguite successivamente secondo il programma di follow-up impostato, viene considerato significativo un aumento di diametro di 1,5 mm²².

Noduli inferiori di 3 mm non necessitano di misurazione dei diametri e sono definiti micronoduli. Nei noduli di diametro superiore a 10 mm devono essere specificati i diametri di entrambi gli assi, maggiore e minore. In caso di lesione maligna, il diametro più grande sarà usato per definire il parametro T nell'ambito della stadiazione TNM e per valutare la successiva risposta al trattamento^{2 25 26}.

In caso di noduli parzialmente solidi devono essere misurate tutte le componenti, includendo l'area della porzione a *ground-glass* e di quella solida, specificando il diametro maggiore della componente solida quando è maggiore di 3 mm. Se sono presenti diverse componenti solide, viene misurato e riportato solo il diametro di quella più grande e le altre sono descritte senza essere misurate².

La PET è una tecnica d'imaging riconosciuta come indagine di secondo livello per la caratterizzazione dei noduli polmonari. È indicata per differenziare il tessuto maligno da quello normale in base all'attività metabolica del tessuto stesso. Tale distinzione viene fatta sulla base della capacità di captazione di un radio-metabolita, il 18-fluorodesossiglucosio (18-FDG). L'attività metabolica può essere misurata utilizzando il valore di assorbimento standardizzato (SUV). Un SUV alto indica un aumento dell'assorbimento di 18-FDG, segno di

elevato metabolismo della lesione, suggerendo la presenza di un'infezione/infiammazione o di malignità^{27 28}.

La PET con 18-FDG è la metodica d'imaging funzionale principale per l'individuazione di tumori maligni in caso di noduli polmonare indeterminati, dimostrando una sensibilità elevata (95%) e una specificità intermedia (83%)⁵²⁹. Le lesioni maligne sono tipicamente lesioni con spiccata attività metabolica e SUVmax>2,5^{5 30}. Questo dato deve sempre allarmare il clinico in quanto altamente sospetto per malignità della lesione e dovrebbe sempre indurre all'esecuzione di campionamento per avere la conferma patologica dell'esame istologico. Il limite principale della PET è il rischio di falsi positivi in caso di lesioni infiammatorie^{5 31}.

Nel management di un nodulo polmonare, se presente il sospetto di malignità, la PET è indicata per lesioni ≥ 8 mm come metodica di completamento alla TC³². Visto il rischio significativo di falsi negativi nelle lesioni di piccole dimensioni, a causa della scarsa risoluzione spaziale della metodica, non è indicata l'esecuzione della PET per noduli con diametro <8 mm^{32 33 34}.

L'utilizzo della PET andrebbe evitato per i noduli sub-solidi e sostituito con TC a sezioni sottili^{32 34}. L'impiego della PET per lo studio di questi noduli comporterebbe un elevato rischio sia di falsi negativi (adenocarcinoma in situ e altre forme precedentemente chiamate "carcinoma broncoalveolare") sia di falsi positivi (infezioni, processi infiammatori)^{32 35}.

Va specificato che l'assenza di una significativa captazione di 18-FDG non esclude con certezza la natura maligna della lesione e per tale motivo eventuali noduli PET-negativi andrebbero comunque monitorati con successive TC seriate. Infatti, esistono neoplasie polmonari che, pur essendo classificate come aggressive, presentano caratteristiche metaboliche intermedie tra le cellule neoplastiche e quelle sane³².

Un notevole vantaggio nella gestione dei noduli polmonari sospetti si è avuto con l'introduzione della PET/TC con 18-FDG, metodica d'imaging ibrida che fornisce sia informazioni metaboliche (PET) che anatomiche (TC)^{32 36 37 38}. Ha dimostrato la sua utilità nella discriminazione i noduli polmonari benigni rispetto ai maligni, nella stadiazione del cancro polmonare, nella guida del tipo di terapia, nel monitoraggio della risposta al trattamento e nella previsione dei risultati: in particolare, permette di differenziare le recidive neoplastiche (che dimostrano attività di captazione di 18-FDG) da cambiamenti post-chirurgici o fibrosi post-radiazione (che non captano il 18-FDG); permette di rilevare malattie ricorrenti dopo il trattamento iniziale e, essendo una tecnica *total-body*, risulta utile anche nel rilevare metastasi a distanza o tumori secondari³⁹, eccezion fatta per le localizzazioni cerebrali in relazione alla elevata attività metabolica encefalica in condizioni di normalità.

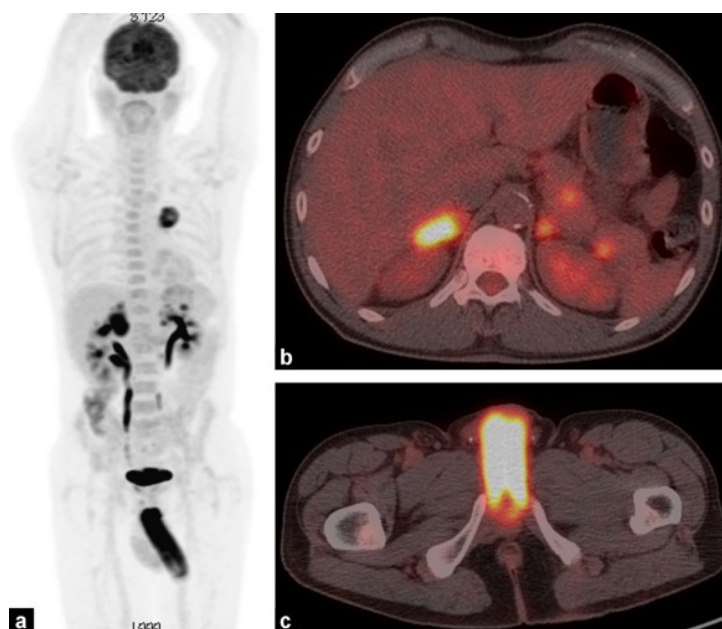


Fig.3 Immagine PET/TC che mostra una lesione neoplastica primitiva polmonare ipercaptante nel polmone sinistro, con foci ipermetabolici anche in sede subdiaframmatica (multipli foci secondari a livello surrenalico e pancreatico e un significativo uptake a livello penieno indicativo di un quadro di priapismo).

1.3 WORK-UP DIAGNOSTICO DEL NODULO POLMONARE

Esistono numerose linee guida disponibili per la gestione del nodulo polmonare che forniscono un approccio *evidence-based*, basandosi sulle dimensioni della lesione come criterio guida e integrando gli altri fattori di rischio lesione e paziente correlati. In accordo con le linee guida internazionali^{12 40}, le dimensioni del nodulo ed il tasso di crescita rimangono i predittori più importanti per definire il rischio di malignità di un nodulo e per definirne la gestione. Le indicazioni delle linee guida si basano sull'esistenza di un rapporto proporzionale tra la dimensione iniziale, il tasso di crescita ed il rischio di malignità. Fino a qualche anno fa, la gestione del nodulo si basava sulla misura del diametro, anche se le recenti linee guida hanno introdotto il volume come alternativo parametro di riferimento. La *British Thoracic Society* (BTS)¹² aggiunge al diametro, il volume iniziale e il tempo di raddoppiamento del volume (VDT), mentre la *Fleischner Society*⁴⁰ introduce la sola volumetria.

1.3.1 Rischio Malignità

La misura delle dimensioni di un nodulo deve essere necessariamente accurata e precisa per permettere la corretta stratificazione del rischio e la valutazione delle modifiche dimensionali nel tempo^{41 42}.

Il metodo di misurazione delle dimensioni di un nodulo polmonare più comunemente utilizzato nella pratica clinica è la rilevazione del diametro maggiore utilizzando il criterio monodimensionale, in accordo con i criteri RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)⁴³. Tuttavia, le linee guida della *Fleischner Society* del 2017, riguardo il management dei noduli polmonari incidentali rilevati alla TC, raccomandano per noduli di piccole dimensioni di usare strumenti elettronici di misurazione manuale dei diametri, esprimendo successivamente come parametro dimensionale finale la misura risultante dalla media dei diametri lungo l'asse maggiore e minore, entrambi

ottenuti dalle stesse immagini ricostruite sul piano trasversale, coronale o sagittale. La misura deve essere espressa al millimetro intero più vicino⁴⁰. Questo indicato già nelle linee guida pubblicate nel 2005 e confermato negli aggiornamenti del 2013 e 2017, dato che tale misurazione sembrerebbe riflettere in modo più accurato le dimensioni complessive del nodulo^{40 44}. Per noduli più grandi di 10 mm è più appropriato riportare entrambe le dimensioni rilevate lungo gli assi maggiore e minore, ricordando che, come già sopra specificato, il diametro maggiore è utilizzato per esprimere il fattore T nella stadiazione del tumore polmonare⁴⁰.

È stato ampiamente dimostrato che esiste un incremento proporzionale del rischio di malignità all'incremento del diametro del nodulo, come riportato da numerose metanalisi in Letteratura. La prevalenza di malignità nei noduli < 5 mm è molto bassa, compresa tra 0 e 1%; 6 – 28% per noduli 5 – 10 mm; 33 – 60% per noduli di diametro 10 – 20 mm; 64 – 82% per noduli > 20 mm^{41 45}.

Dai dati del *National Lung Screening Trial* (NLST), un grande studio eseguito negli Stati Uniti nel 2011 che sottoponeva soggetti ad alto rischio, fumatori ed ex fumatori, a screening annuali (tre osservazioni) mediante TC torace a basso dosaggio o radiografia del torace, emerge che la prevalenza del tumore del polmone in soggetti con noduli di diametro <4-6 mm è molto bassa⁴⁶.

Basandosi sui risultati ottenuti da vari studi eseguiti per valutare la relazione esistente tra dimensioni di un nodulo polmonare e il rischio di malignità o di evoluzione maligna dello stesso, la *British Thoracic Society* (BTS) e la *Fleischner Society* attualmente indicano come valore soglia a partire dal quale si rende opportuno intraprendere un programma di follow-up di un nodulo polmonare rispettivamente 5 mm o 80 mm³ e 6 mm o 100 mm³ ^{12 40}.

L'aggiornamento delle linee guida Fleischner del 2017 ha introdotto, tra le novità rispetto alle precedenti edizioni, l'aumento della soglia per il follow-up di routine a 6 mm di diametro medio. Questo si basa sull'evidenza derivante da

studi recenti che, anche per noduli inferiori di 6 mm, il rischio di malignità rimane inferiore all'1%. L'1% di rischio di malignità di una lesione polmonare è la soglia arbitraria accettata da queste linee guida per escludere con ragionevole certezza che un nodulo polmonare rappresenti una neoformazione maligna⁴⁰.

Come già anticipato nei paragrafi precedenti, tra i più importanti criteri per valutare il rischio di malignità di un nodulo vi è la valutazione della crescita dello stesso nel tempo e in particolare la velocità di crescita, monitorata tramite il follow-up radiologico ed espressa in termini di *Volume Doubling Time* (VDT). Il VDT è definito come il tempo che un nodulo impiega per raddoppiare di volume o per incrementare del 26% il diametro^{13 47}. Le linee guida BTS raccomandano immediati ulteriori approfondimenti per noduli con VDT di ≤ 400 giorni e associato campionamento bioptico della lesione, mentre si consiglia il solo monitoraggio nel tempo per noduli con VDT compreso tra 400 e 600 giorni. Noduli con un VDT > 600 giorni hanno un rischio molto basso di malignità e potrebbe non essere necessaria alcuna ulteriore sorveglianza¹².

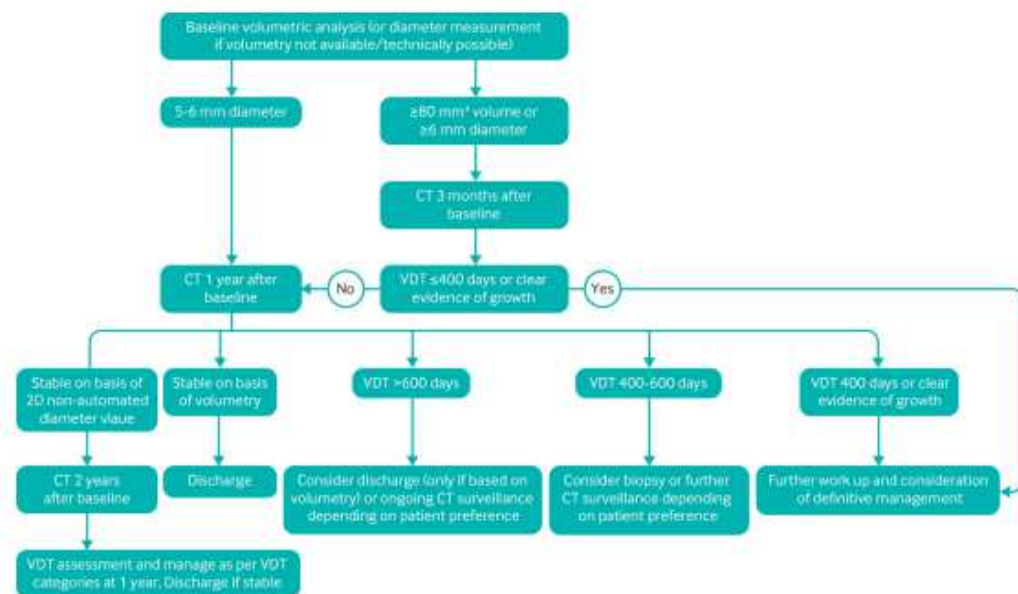


Fig. 4 Algoritmo Linee Guida BTS per la sorveglianza di un nodulo polmonare solido, tenendo conto del VDT¹⁰.

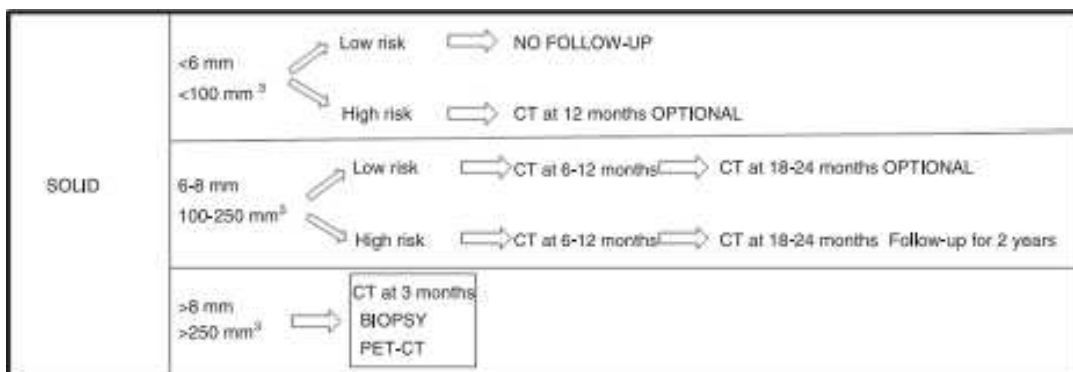


Fig. 5 Management nodulo polmonare solido riscontrato incidentalmente. Linee guida *Fleischner Society*, 2017²

Le dimensioni del nodulo e la loro variazione nel tempo non sono gli unici parametri per definire il rischio di malignità, seppur i più importanti. Nello studio radiologico della lesione alle immagini TC vanno attenzionati anche i margini, le calcificazioni e la loro pattern di distribuzione e la localizzazione nel parenchima polmonare¹.

Recentemente sono stati proposti metodi semiautomatici/automatici per la misurazione del volume complessivo, come alternativa della misurazione manuale del diametro dei noduli⁴⁰. Questi metodi semiautomatici/automatici hanno il vantaggio di essere più riproducibili rispetto alla tecnica manuale^{40 48}. Volumi di 100 e 250 mm³ corrispondono a noduli con diametro di 6 e 8 mm rispettivamente. Tuttavia, la misurazione semiautomatica/automatica del volume è strettamente correlata al software utilizzato^{40 49 50}. Per questo motivo, se utilizzata tale tecnica di misurazione, è necessario ricorrere sempre allo stesso software per valutare la crescita del nodulo durante il follow-up.⁴⁰

1.3.2 Noduli Sub-solidi

In base alla densità del nodulo polmonare all'immagine TC, vengono distinti 3 sottotipi di noduli. Allo stato dell'arte, le maggiori informazioni e conoscenze si hanno riguardo i noduli solidi. Tuttavia, negli ultimi anni sono stati pubblicati

diversi studi riguardanti i noduli sub-solidi. Quest'ultimi sono ulteriormente distinti in noduli a *ground-glass* (GGNs, *ground-glass* nodules) e noduli a componente mista (o parzialmente solidi; PSNs, part-solid nodules). Il GGN è definito come un'area circoscritta di aumentata attenuazione polmonare con trama bronco-vascolare ancora visibile. Quando parte della opacità a *ground-glass* va a oscurare completamente il normale aspetto del parenchima polmonare, il nodulo è definito come parzialmente solido⁵¹. La componente a *ground-glass* può essere distinta da quella solida sfruttando la finestra di osservazione mediastinica della immagine TC dove, impostando un range di densità maggiore (misurato in *Hounsfield*) rispetto alla finestra polmonare, l'unica componente del nodulo che rimane apprezzabile è quella solida^{2 7}. Noduli con aspetto a *ground-glass* o a componente mista hanno un maggiore probabilità di rappresentare lesioni maligne rispetto ai noduli solidi^{1 45}, ma allo stesso tempo hanno un comportamento molto meno aggressivo rispetto a lesioni maligne con aspetto solido alla TC.

Il management dei noduli sub-solidi, sia nel contesto di programmi di screening per il cancro del polmone che nel caso di riscontro incidentale durante la comune pratica clinica, si basa sulle dimensioni e sulla crescita del nodulo⁵¹. Nei noduli parzialmente solidi deve essere misurato il diametro di tutte le componenti; quindi, il diametro del nodulo nel suo complesso, ma anche il diametro maggiore della componente solida quando questa è più grande di 3 mm. Se ci sono diverse aree solide, la più grande viene misurata e le altre vengono descritte come presenti, ma senza necessità di valutarne le dimensioni².

Nella valutazione di un nodulo sub-solido, la densità fornisce maggiori ed aggiuntive informazioni in termini di predittività di malignità. Infatti, la presenza della componente a *ground glass* è noto essere un fattore prognostico di neoplasia meno invasiva, mentre il riscontro di una componente solida nel

contesto di un nodulo sub-solido corrisponde al reperto istologico di invasione neoplastica e, insieme al diametro, rappresenta un importante predittore di malignità della lesione^{41 12 52}. Sebbene sia improbabile che noduli a *ground-glass* < 10 mm siano maligni, l'incidenza di malignità incrementa all'aumentare delle dimensioni e con lo sviluppo di una componente solida^{53 54}.

I noduli sub-solidi hanno spesso eziologia infiammatoria, come polmoniti e fibrosi interstiziali idiopatiche, ma possono essere anche espressione di malattie neoplastiche come adenocarcinomi polmonari, linfomi polmonari primitivi e metastasi^{9 55 56 57}. I noduli a *ground-glass* puri in caso di lesione neoplastica equivalgono solitamente a forme pre-invasive, come l'iperplasia adenomatosa atipica o l'adenocarcinoma in situ⁹. I noduli a componente solida possono rappresentare adenocarcinomi minimamente invasivi o francamente invasivi, in virtù della componente solida presente^{9 58 59}.

Anche in caso di lesione maligna, questi noduli hanno una crescita molto lenta e hanno tipicamente un comportamento indolente⁹. Secondo le linee guida Fleischner, noduli a *ground-glass* \geq 6 mm dovrebbero ricevere un follow-up entro 6-12 mesi per confermare la loro persistenza e ripetere le scansioni successivamente ogni 2 anni, per un totale di 5 anni di follow-up. Noduli parzialmente solidi \geq 6 mm dovrebbero essere introdotti in un programma di follow-up che preveda un primo controllo a 3-6 mesi e TC annuali per 5 anni, se la lesione è ancora presente alla prima indagine di controllo. I noduli parzialmente solidi persistenti con una componente solida \geq 6 mm sono considerati altamente sospetti per cancro polmonare⁵¹.

È importante una attenta gestione conservativa di queste lesioni in modo da evitare sovradiagnosi. I noduli sub-solidi, pur essendo lesioni con maggior rischio di rappresentare lesioni neoplastiche, sono gestiti in modo meno aggressivo rispetto alle loro controparti solide, in quanto solitamente hanno un comportamento meno aggressivo.

I noduli sub-solidi non sono un riscontro comune solo nel contesto dei programmi di screening per il cancro del polmone, ma vengono spesso rilevati anche incidentalmente in pazienti asintomatici che eseguono esami d' imaging per altri motivi. Le linee guida utilizzate per la gestione dei noduli rilevati incidentalmente sono quelle definite dalla *Fleischner Society* e dalla *British Thoracic Society*^{51 12 40}. Le linee guida *Lung-RADS* sono utilizzate per la gestione dei noduli riscontrati in corso di esami di screening⁶⁰. Le raccomandazioni presenti in queste linee guida derivano in gran parte dai dati ottenuti da 3 grandi studi, *International Early Lung Cancer Action Program (I-ELCAP)*⁶¹, *National Lung Screening Trial (NLST)*⁶² e lo studio *NELSON*^{63 51}.

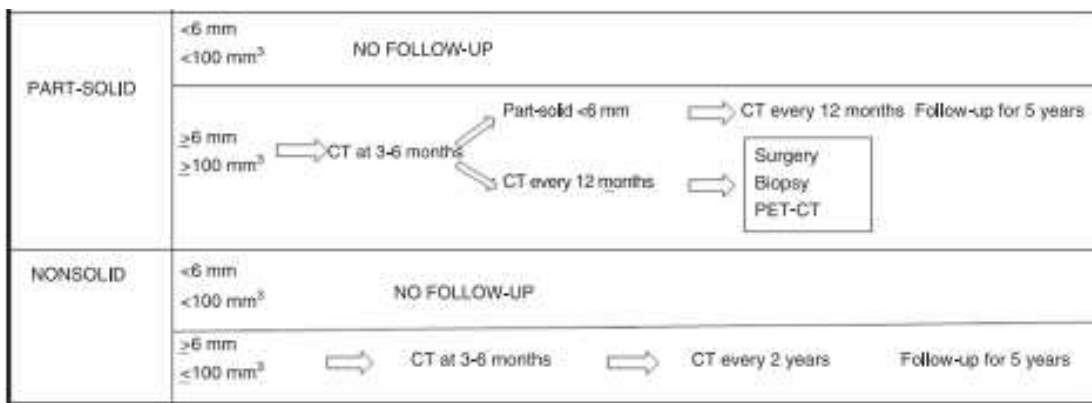


Fig. 6 Management nodulo polmonare sub-solido riscontrato incidentalmente. Linee guida *Fleischner Society*, 2017²

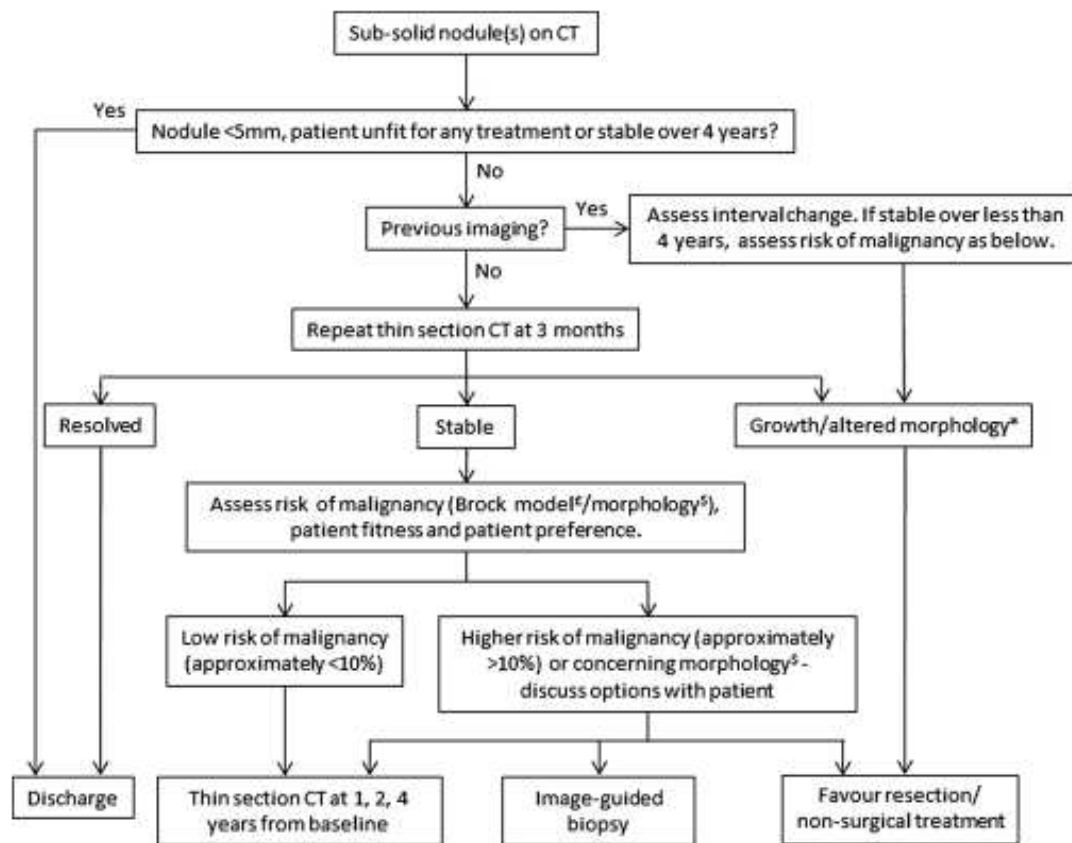


Fig. 7 Algoritmo noduli polmonari sub-solidi. Linee guida BTS¹²

A differenza delle misurazioni dei noduli solidi, il software per la determinazione semi-automatica del volume spesso fallisce nella misurazione delle dimensioni del nodulo sub-solido. Pertanto, la dimensione del nodulo sub-solido e la determinazione della crescita si basano sulla misurazione del diametro⁵¹.

Il primo passo nella gestione di un nodulo polmonare rilevato incidentalmente è quello di valutare il rischio di malignità, in base alle caratteristiche sia del nodulo che del paziente stesso². L'assegnazione del rischio di malignità avviene in accordo con le categorie proposte dall'*American College of Chest Physicians* (ACCP) ed è stratificato in basso, intermedio ed alto rischio¹³.

Alla categoria a basso rischio corrisponde un rischio stimato di neoplasia < 5%; soggetti a rischio intermedio hanno una probabilità di neoplasia del 5-65% e maggiore del 65% nel caso di alto rischio^{2 54 12}. Nonostante le dimensioni del

nodulo e la sua morfologia rimangano i fattori dominanti utilizzati per predire il rischio, è importante considerare fattori di rischio clinici aggiuntivi come la storia anamnestica positiva per abitudine tabagica, l'età, la storia familiare di neoplasia, le comorbidity (enfisema o fibrosi polmonare), la localizzazione della lesione².

Assessment Criteria	Probability of Malignancy		
	Low (< 5%)	Intermediate (5%- 65%)	High (> 65%)
Clinical factors alone (determined by clinical judgment and/or use of validated model) ^a	Young, less smoking, no prior cancer, smaller nodule size, regular margins, and/or non-upper-lobe location	Mixture of low and high probability features	Older, heavy smoking, prior cancer, larger size, irregular/spiculated margins, and/or upper-lobe location
FDG-PET scan results	Low-moderate clinical probability and low FDG-PET activity	Weak or moderate FDG-PET scan activity	Intensely hypermetabolic nodule
Nonsurgical biopsy results (bronchoscopy or TTNA)	Specific benign diagnosis	Nondiagnostic	Suspicious for malignancy
CT scan surveillance	Resolution or near-complete resolution, progressive or persistent decrease in size, ^b or no growth over ≥ 2 y (solid nodule) or ≥ 3-5 y (subsolid nodule)	NA	Clear evidence of growth

Fig. 8 Categorie di rischio di malignità secondo l'ACCP Guidelines del 2013¹³

1.4 DIAGNOSI DIFFERENZIALE E FATTORI DI RISCHIO

Dato che lo spettro delle diagnosi differenziali è molto esteso è importante catalogare il soggetto con riscontro di nodulo polmonare in una specifica categoria di rischio, come detto in precedenza.

Clinicamente la maggior parte dei pazienti con lesioni nodulari periferiche sono asintomatici e i noduli sono di riscontro occasionale. Le caratteristiche anamnestiche più importanti da considerare sono⁴⁰:

- Età: la relazione tra età e rischio di cancro polmonare è stato chiaramente dimostrata; vi è un aumento del rischio con l'avanzare dell'età. Il cancro del polmone è raro negli individui di età inferiore ai 35

anni ed è insolito prima dei 40 anni. Con il progredire dell'età l'incidenza del cancro del polmone aumenta costantemente^{40 64 65}.

- Sesso: il sesso femminile è a maggior rischio di tumore polmonare^{40 54}.
- Familiarità: una storia familiare positiva per cancro polmonare è un fattore di rischio indipendente sia per soggetti fumatori che non fumatori⁴⁰.
- Razza: l'incidenza di tale tumore è significativamente maggiore nei soggetti di razza nera e nativi Hawaiani esposti a bassi livelli di fumo se comparati con soggetti di razza bianca con medesimo livello di esposizione^{40 66}.
- Tabacco: il fumo di sigaretta è stato dimostrato dal 1960 essere il principale fattore di rischio per cancro polmonare, essendo responsabile dell'aumento del rischio neoplastico da 10 a 35 volte se confrontato al rischio di un soggetto non fumatore. Anche l'esposizione al fumo passivo è stato visto essere, seppur in misura minore, un fattore di rischio^{40 67 68 69}. L'associazione tra adenocarcinoma, che comprende praticamente l'intera quota di noduli polmonari sub-solidi con eziologia maligna, e il fumo è più debole rispetto all'associazione che quest'ultimo ha con carcinomi a piccole cellule o a cellule squamose. L'incidenza dell'adenocarcinoma nei non fumatori è in aumento, con le donne più colpite dei maschi^{40 67 69}. Il rischio associato all'utilizzo della sigaretta elettronica per i pochi dati oggi a disposizione non è stato ancora provato^{40 70}.
- Altri agenti cancerogeni inalatori: sono noti come fattori di rischio dimostrati per il carcinoma polmonare anche agenti inalatori come asbesto, uranio e radon^{40 71 72 73}.

Ai dati anamnestici vanno associate le caratteristiche del nodulo e del parenchima polmonare apprezzabili alle immagini ottenute tramite TC torace a strato sottile:

- Dimensioni: la dimensione del nodulo ha una chiara relazione con il rischio di malignità ed è il parametro principale che guida il management del nodulo stesso⁴⁰.
- Margini: la presenza di margini spiculati è segno di malignità^{40 54 74}.
- Localizzazione: il cancro del polmonare insorge più frequentemente a livello dei lobi superiori, con predilezione per il polmone destro^{40 75 76}. L'adenocarcinoma e le metastasi tendono a localizzarsi a livello periferico, mentre il carcinoma squamoso si ritrova più spesso in prossimità della regione ilare^{40 75}. Piccoli noduli solidi in sede perifissurale o sub-pleurica spesso rappresentano linfonodi intrapolmonari e non hanno significato patologico.
- Noduli multipli: un'analisi di pazienti con noduli multipli nello studio NELSON ha mostrato che il rischio di cancro primitivo polmonare cresce con l'aumento del numero dei noduli da 1 a 4, ma decresce in pazienti con 5 o più noduli. In quest'ultimo caso, questi noduli multipli sono frequentemente il risultato di precedenti infezioni granulomatose^{40 77}. Lo studio PanCan ha invece riscontrato come il rischio di malignità in presenza di noduli multipli sia minore se comparato con il rischio presente in caso di riscontro di un unico nodulo polmonare^{40 54}.
- Tasso di crescita del nodulo: la velocità di crescita di un nodulo polmonare viene espressa come tempo di raddoppiamento del volume (*volume doubling time*, VDT), che in caso di cancro è nella gran parte dei casi compreso tra i 100 e i 400 giorni. Per i noduli maligni sub-solidi la crescita è molto più lenta, con una media di VDT dell'ordine di 3-5 anni^{40 61 78}. Per questo motivo, i noduli sub-solidi hanno intervalli e un

periodo totale di follow-up più lunghi rispetto a quelli raccomandati per i noduli solidi⁴⁰.

- Enfisema e Fibrosi: la presenza di enfisema all'immagine TC è un fattore di rischio indipendente per cancro polmonare^{40 74}. La fibrosi polmonare, in particolare se idiopatica, rappresenta anche questa un fattore di rischio indipendente^{40 79}.

Altri aspetti degni di nota:

- La prevalenza di noduli multipli ai campi polmonari superiori suggerisce una eziologia infiammatoria o infettiva in cui l'agente causale viene inalato, invece una distribuzione prevalente ai campi inferiori suggerisce una diffusione ematogena del processo, sia esso infettivo o neoplastico.
- La presenza di calcificazioni è più frequente in caso di lesioni benigne ed alcuni pattern sono tipici di benignità (calcificazioni concentriche, core denso centrale, a popcorn). Le calcificazioni maligne sono in genere puntiformi e si riscontrano più comunemente nelle lesioni di grandi dimensioni.

Diagnosi differenziale del nodulo polmonare solitario	
MALIGNE	BENIGNE
Neoplasie: <ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma primitivo polmonare - Carcinoma squamocellulare - Carcinoma a grandi cellule - Carcinoma a piccole cellule - Carcinoidi (tipico e atipico) - Linfoma polmonare - Sarcoma polmonare - Metastasi solitarie 	Granulomatosi infettive: <ul style="list-style-type: none"> - Tubercolosi - Istoplasmosi - Micetoma - Aspergillosi
	Granulomatosi non infettive: <ul style="list-style-type: none"> - Artrite reumatoide - Granulomatosi con poliangioite - Sarcoidosi
	Tumori benigni: <ul style="list-style-type: none"> - Amartoma - Condroma - Lipoma - Papilloma - Adenoma
	Malformazioni artero-venose
	Altre: <ul style="list-style-type: none"> - Broncocele - Cisti broncogenica - Pseudotumor - Ascessi - Atelettasie rotonde - Sequestri broncopolmonari

Fig. 9 Tabella diagnosi differenziali nodulo polmonare solitario

1.4.1 Neoplasie Maligne

Nel 2020 in Italia sono stati stimati circa 41.000 nuovi casi di tumore del polmone (27.550 negli uomini e 13.300 nelle donne): è la seconda neoplasia più frequente negli uomini (14%) e la terza nelle donne (7%). Se si prendono in considerazione le variazioni statisticamente significative degli andamenti nei tassi di incidenza del tumore polmonare registrate nelle aree italiane coperte dei Registri Tumori di popolazione del periodo 2008-2016, il tumore del polmone mostra un trend d'incidenza in calo negli uomini (-1,7%), più evidente nella fascia 50-69 anni (-6,2%) ed in aumento nelle donne (+3,4%), soprattutto nella fascia di età >70 anni, da ricondurre prevalentemente alla maggiore diffusione dell'abitudine tabagica nei soggetti di sesso femminile a partire dalla fine degli anni '80. Nel 2017 sono stati registrati in Italia 34.000 decessi per tumore del polmone, 23.400 negli uomini e 10.000 nelle donne. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per cancro negli uomini e la seconda nelle donne⁸⁰.

La classificazione istopatologica raccomandata per il tumore polmonare è quella della *World Health Organization* (WHO). Più del 95% dei carcinomi polmonari è riconducibile a quattro istotipi principali: adenocarcinoma (ADC), carcinoma squamoso o squamocellulare (CS), carcinoma a piccole cellule (o microcitoma), carcinoma a grandi cellule (CGC). Nei paesi occidentali, la frequenza dell'ADC è in netto incremento (>50%), mentre CS e microcitoma sono in significativa riduzione⁸⁰.

Il tumore polmonare è distinto in 2 gruppi principali: tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC, 85% delle diagnosi totali) e tumore polmonare a piccole cellule (SCLC, 15% delle diagnosi totali). Tra i NSCLC, l'adenocarcinoma è il sottotipo più comune^{81 82}, seguito dal carcinoma squamocellulare^{81 83}. L'incidenza del carcinoma squamocellulare, che rappresentava l'istotipo di più frequente riscontro nei decenni precedenti, è diminuita considerevolmente. In parte questo è dovuto alla riduzione dell'abitudine

tabagica nei paesi con elevato tenore di vita e al cambiamento della composizione delle sigarette^{81 84}.

Il CS interessa prevalentemente le regioni ilari. L'accertamento clinico è per lo più broncoscopico-bioptico. Prevede 3 varianti: cheratinizzante, non cheratinizzante, basaloide⁸⁰

L'ADC è un tumore a prevalente sviluppo periferico, con frequente coinvolgimento pleurico e versamento neoplastico consensuale. In questo istotipo sono frequenti la diffusione linfonodale loco-regionale, quella intra-parenchimale ematica ed aerogene, nonché la precoce metastatizzazione a distanza. Di recente è stata proposta dalle maggiori società scientifiche internazionali una nuova classificazione dell'ADC; questa nuova classificazione considera, oltre all'ADC invasivo, anche le lesioni preinvasive come l'iperplasia adenomatosa atipica, l'ADC in situ mucinoso e non mucinoso (in parte corrispondenti al vecchio carcinoma bronchiolo-alveolare) e l'ADC minimamente invasivo (caratterizzato da dimensioni ≤ 3 cm, crescita prevalentemente lepidica, ma con infiltrazione stromale < 5 mm). Negli ADC sono frequenti varianti istologiche miste. Esistono alcune varianti più rare di ADC: mucinoso, colloide, enterico, fetale⁸⁰.

Il carcinoma a piccole cellule o microcitoma è un tumore a prevalente localizzazione centrale, costituisce circa il 10-15% dei tumori polmonare e presenta caratteristiche neuroendocrine ed epiteliali. La diagnosi si basa soprattutto sulle caratteristiche nucleari (cromatina finemente dispersa, nucleolo assente, mitosi frequenti con detriti apoptotici). Raramente è operabile, la diffusione linfatica ed ematica a distanza sono presenti già alla diagnosi. La diagnosi differenziale viene posta soprattutto con carcinoidi e linfomi, per le importanti ricadute terapeutiche⁸⁰.

Il carcinoma a grandi cellule è in genere una diagnosi di esclusione. La diagnosi di questo istotipo non va mai posta su piccole biopsie o esami citologici, ma solo su campione operatorio⁸⁰.

I tumori neuroendocrini prevedono il carcinoide tipico (basso grado), atipico (grado intermedio), il carcinoma neuroendocrino a grandi cellule ed il carcinoma a piccole cellule o microcitoma (forme di altro grado). La diagnosi va posta su criteri morfologici: numero di mitosi in 2 mm³ o 10 campi a forte ingrandimento, presenza di necrosi e caratteristiche citologiche⁸⁰.

1.4.2 Patologie Benigne

Radiografie del torace e immagini TC possono riscontrare noduli polmonari solitari o multipli espressione di malattie polmonari granulomatose. Tuttavia, noduli solitari con margini spiculati e/o segno di retrazione pleurica sono lesioni sospette per cancro polmonare. La PET con 18-FDG può dare diversi falsi positivi per lesione maligna polmonare nella valutazione dei granulomi polmonari^{85 86 87}. Per questi motivi, i granulomi polmonari sono spesso resecati come sospetti tumori polmonari. Le principali cause di granuloma sono la Sarcoidosi e le infezioni da micobatteri e funghi^{85 88 89}. Anche patologie reumatologiche possono dare un interessamento polmonare con comparsa di lesioni granulomatose, come i noduli polmonari da Artrite Reumatoide.

La Sarcoidosi è una malattia granulomatosa infiammatoria multisistemica di causa sconosciuta. Da un punto di vista eziopatologico si ipotizza che tale patologia sia scatenata dall'esposizione ad antigeni ambientali (forse implicati il propionibacterium e i micobatteri) di pazienti geneticamente predisposti (identificati alcuni geni del sistema HLA che hanno una stretta associazione epidemiologica con i casi di Sarcoidosi e che potrebbero essere implicati nell'insorgenza della stessa, es. HAL-DRB1*03 E HLA-DRB1*14/15).

Colpisce principalmente i giovani adulti e può presentarsi acutamente con linfoadenopatia ilare bilaterale alla radiografia in proiezione postero-anteriore del torace, a volte accompagnata da un interessamento oculare (uveite anteriore) e ad eritema nodoso a livello pre-tibiale (infiammazione del pannicolo adiposo sottocutaneo pretibiale che si manifesta come un'area edematosa ed eritematosa, con segno dello scalino termico alla palpazione). La seconda presentazione più comune è quella di malattia polmonare sintomatica, con sintomi iniziali come tosse o dispnea. Sintomi che dovrebbero indurre ad eseguire un RX torace e scoprire la presenza di infiltrati polmonari bilaterali con o senza linfoadenopatia ilare.

La diagnosi di Sarcoidosi richiede in prima istanza di escludere altre patologie granulomatose polmonari, come linfomi, tubercolosi, berilliosi, infezioni fungine, polmoniti da ipersensibilità, poliangerite granulomatosa o malattia da IgG4. Al di fuori del quadro clinico caratteristico di presentazione della Sarcoidosi nella razza caucasica, ovvero la sindrome di Löfgren, tutte le altre forme cliniche di presentazione della Sarcoidosi richiedono: test funzionale polmonare completo (spirometria con DLCO), TC ad alta risoluzione (la distribuzione perilinfatica degli infiltrati reticolonodulari intorno fasci broncovascolari e/o linfoadenopatia simmetrica ilare e mediastinica permette di distinguere la sarcoidosi dalla fibrosi polmonare idiopatica, in cui si riscontra un pattern reticolare a nido d'ape in sede sub-pleurica) e biopsia che permette di confermare la diagnosi (oggi eseguita con tramite broncoscopia con sonda ultrasonografica), la PET con 18-FDG è invece impiegata per identificare foci occulti di malattia, non solo polmonari ma anche sistemici.

Il corretto inquadramento diagnostico di questa patologia polmonare a presentazione granulomatosa è importante, dato che dal 20 al 70% dei pazienti con Sarcoidosi richiedono terapia sistemica basata su corticosteroidi, fino a farmaci immunosoppressori (metotrexato, azatioprina) e anti-neoplastici nei casi refrattari alla terapia di prima linea⁹⁰.

Lesioni polmonari da infezione da micobatteri sono di più frequente riscontro rispetto a quelle legate ad infezioni fungine. Precedenti studi raccomandavano di resecare qualunque nodulo polmonare solitario $\geq 8-10$ mm di diametro e con elevato assorbimento di 18-FDG allo studio PET per il rischio di cancro del polmone^{85 34 91}. Tuttavia, la PET può dare falsi positivi (10-25%) in molte malattie infettive e infiammatorie contenenti macrofagi attivi, in particolare nelle malattie granulomatose polmonari^{85 87}.

Nei granulomi da infezioni micobatterica, nonostante la possibilità di elevato assorbimento di 18-FDG da parte della lesione, non si è dimostrata la correlazione tra SUV massima e dimensioni del nodulo che normalmente è osservata nelle lesioni maligne. Nel tumore non solo si riscontra solitamente una elevata captazione del radio-metabolita, ma si verifica anche un incremento costante della captazione con l'aumento delle dimensioni. Al contrario, le cellule infiammatorie del tessuto infetto hanno un aumento del metabolismo del glucosio che man a mano decresce con la guarigione dell'infezione^{85 92}.

Le colture hanno maggiori probabilità di rilevare i micobatteri rispetto all'esame istologico, mentre i metodi istologici possono facilmente rilevare la presenza di miceti^{85 88 89}. La diagnosi di infezione micobatterica attraverso i risultati dell'esame colturale (acid fast bacilli, AFB) è considerata il gold standard. La probabilità di positività dell'esame colturale è maggiore nel caso di resezione di noduli più grandi. La colorazione Ziehl-Neelsen è l'esame di routine per il rilevamento di micobatteri nelle sezioni fissate in formalina e paraffina, ma il danno eseguito dalla formalina e dallo xilene ne riduce la sensibilità^{85 93}. La colorazione immunoistochimica è però il metodo più affidabile. La distinzione tra infezione da Mycobacterium Tuberculosis e Non-Tuberculous Mycobacteria è importante per la scelta della terapia post-operatoria⁸⁵.

Pazienti con artrite reumatoide (AR) richiedono ulteriori considerazioni diagnostiche, poiché i noduli polmonari reumatoidi possono imitare noduli

neoplastici. I noduli polmonari reumatoidi sono descritti come noduli di dimensioni variabili da pochi millimetri a diversi centimetri, singoli o multipli, solidi o cavitari, e generalmente situato in sede sub-pleurica, tipicamente rotondi con bordi lisci e regolari e spesso associato a noduli satelliti. Possono andare incontro a cavitazione, ma la presenza di calcificazioni è rara. Talvolta alla PET appaiono come formazioni ipermetaboliche, ma raramente sono associati a linfonodi drenanti ingrossati o ipercaptanti 18-FDG.

I pazienti sono tendenzialmente più giovani. La maggioranza dei pazienti non ha sintomi o complicanze direttamente riferibili ai noduli polmonari al momento della presentazione, con anche funzionalità polmonare quasi normale. La maggior parte di pazienti con noduli polmonari reumatoidi ha anamnesi positiva per fumo ed elevati livelli sierici di fattore reumatoide, che sono fattori di rischio per la comparsa di noduli reumatoidi sottocutanei^{94 95 96 97}. Inoltre, l'incidenza di riscontro di queste lesioni polmonari è nettamente superiore in soggetti di sesso femminile^{94 98}.

CAPITOLO 2. METODICHE DIAGNOSTICHE

Il numero di TC del torace eseguite e dei conseguenti noduli polmonari incidentali identificati è in aumento e questo trend continuerà nei prossimi anni^{99 100 101}. Il riscontro incidentale di queste lesioni rappresenta una sfida per il medico, considerando che la maggior parte di questi noduli (anche nei pazienti ad alto rischio) si dimostrano essere benigni, ma non bisogna sottovalutare l'opportunità di diagnosticare un tumore polmonare precocemente e potenzialmente curabile se allo stadio iniziale.

L'algoritmo decisionale per ogni paziente con nodulo polmonare inizia con la valutazione del rapporto tra rischi e benefici nella scelta delle differenti strategie di management della lesione. Recentemente, due importanti società hanno aggiornato le proprie linee guida riguardanti la gestione di questi noduli polmonari: l'American College of Chest Society Physicians (ACCP, 2013) e la *Fleischner Society* (2005)^{99 44 52 13}.

La gestione del paziente con un nodulo polmonare incidentale inizia con la stratificazione del rischio di malignità attraverso la valutazione della storia del paziente e lo studio degli attuali e precedenti dati ottenuti con indagini d'imaging. Come già riportato nei paragrafi precedenti, le linee guida ACCP stratificano il rischio di malignità dei noduli solidi di dimensioni comprese fra 8-30 mm. La probabilità di malignità è suddivisa in 3 categorie: bassa (<5%), intermedia (5-65%) e alta probabilità (>65%).

2.1 RESEZIONE CHIRURGICA

In caso di alto rischio di malignità (>65%), la chirurgia toracoscopica video-assistita (*video-assisted thoracoscopic surgery, VATS*) sta diventando sempre più la strategia raccomandata, anche se le linee guida ACCP aggiornate suggeriscono ancora oggi la resezione con enucleazione di una porzione di

parenchima polmonare (*wedge resection*), vista la mancanza di dati che descrivono nel dettaglio le complicazioni derivanti dalla VATS^{99 13}.

I potenziali benefici della biopsia chirurgica per il nodulo polmonare sono evidenti, offrendo una diagnosi quasi certa e un potenziale trattamento in un unico tempo chirurgico.

Le associate complicanze sono d'altro canto non trascurabili. Lo studio olandese-belga sullo screening del cancro del polmone (NELSON) ha rilevato un tasso di complicanze minori del 47% e di complicanze maggiori del 10% dopo toracotomia; mentre il 38% dei pazienti ha manifestato almeno una complicanza minore a seguito di VATS. In confronto, il *National Lung Screening Trial* (NLST) ha evidenziato che il 13,9% dei pazienti sottoposti a VATS per biopsia chirurgica ha sviluppato complicanze maggiori e vi è l'1% di mortalità a 60 giorni dalla gestione chirurgica del nodulo polmonare^{99 102}.

Quando si prende in considerazione l'opzione di resezione chirurgica a fine biotico/curativo, la valutazione di quanto parenchima polmonare rimuovere diventa fondamentale (es. lobectomia o segmentectomia). La strategia solitamente adottata è quella di effettuare una *wedge resection* iniziale (se possibile) con esame anatomopatologico estemporaneo su sezioni congelate (non fissate in formalina), tuttavia questa valutazione estemporanea potrebbe essere inconclusiva o non fattibile in corso di VATS. L'unico studio randomizzato controllato pubblicato che mette a confronto la lobectomia con la resezione sub-lobare ha mostrato un raddoppiamento del tasso di recidiva loco-regionale confrontando i diversi interventi chirurgici: lobectomia (2%), segmentectomia (4%) e *wedge resection* (9%)^{99 103}.

Nel processo decisionale un fattore importante da tenere in considerazione è l'età del paziente; nel *National Surveillance, Epidemiology, and End Results database* si è visto come non ci sia alcun beneficio nell'eseguire una lobectomia rispetto ad una resezione limitata in pazienti con età >71 anni^{99 104}.

Per le lesioni a *ground-glass* e noduli di piccole dimensioni (<2cm), una segmentectomia può essere una opzione valida per la natura indolente delle forme di carcinoma che solitamente corrispondono a queste lesioni identificate alle indagini d'imaging^{99 105 106 107}.

2.2 AGOASPIRATO TRANSTORACICO TC-GUIDATO (TTNA)

La *wedge resection* come primo tempo chirurgico tramite VATS, per confermare in estemporanea la malignità della lesione precedentemente identificata alla TC, è indicata nella maggior parte dei pazienti con nodulo polmonare ipercaptante alla PET con 18-FDG e candidabili alla resezione chirurgica della lesione. Tuttavia, l'approccio biotico transtoracico o broncoscopico è spesso consigliabile nei pazienti che hanno indicazione marginale alla resezione chirurgica del nodulo, che vivono in regioni in cui vi è alta prevalenza di tubercolosi o endemiche per infezioni micotiche e in coloro che desiderano ulteriori indagini che confermino la malignità della lesione prima di accettare di sottoporsi all'intervento chirurgico¹⁰⁸.

Le attuali Linee Guida ACCP raccomandano di procedere con una biopsia non chirurgica per il campionamento di noduli polmonari solidi quando il rischio di malignità stimato è basso (<5%) o moderato (5-65%). Tale raccomandazione si basa sul rapporto fra resa diagnostica, probabilità di malignità della lesione e tasso di complicanze di tali procedure diagnostiche invasive⁹⁹.

L'agoaspirato transtoracico TC-guidato (TTNA) è stata una modalità diagnostica ampiamente utilizzata per il campionamento delle lesioni polmonari periferiche.

Gould et al. hanno esaminato 11 studi sulla TTNA e evidenziando una incidenza di risultati non diagnostici che varia dall'1 al 55%, con una mediana di risultati non diagnostici inferiore al 6%. La sensibilità si è dimostrata $\geq 90\%$ nella maggior parte degli studi, eccetto in 3 di questi dove erano stati inclusi

noduli di diametro ≤ 15 mm per i quali la sensibilità diminuisce al 70-82%^{99 13}. Uno di questi studi dimostra come per noduli polmonari < 10 mm di diametro la sensibilità della TTNA risulti essere solo del 68%^{99 109}.

Fattori come la dimensione del nodulo, la vicinanza della lesione alla pleura, la dimensione dell'ago, il numero di passaggi dell'ago e la presenza di un citopatologo in loco hanno dimostrato aumentare la sensibilità diagnostica della tecnica di campionamento⁹⁹.

Il ruolo della TTNA nel campionamento dei noduli polmonari sub-solidi non è ancora chiaro per i pochi studi a riguardo; tuttavia, la resa diagnostica sembra essere inferiore rispetto a quella per i noduli solidi e varia in base alle dimensioni dell'ago utilizzato. Hur et al. hanno rilevato una sensibilità complessiva del 71% nell'identificazione di tumori maligni in una piccola coorte (reclutamento di 28 pazienti) con noduli polmonari sub-solidi quando si utilizza la TTNA TC-guidata. La sensibilità era solo del 50% per noduli a *ground-glass*^{99 110 111}. Shimizu et al. hanno riportato risultati simili. Basandosi in parte su questi studi, le linee guida della *Fleischner Society* non raccomandano l'impiego della TTNA per i noduli a *ground-glass* puri quando si preferisce la gestione non chirurgica della lesione. Questo per la minore resa diagnostica e dunque il rischio di ottenere risultati fuorvianti. Secondo i risultati di Shimizu et al., la resa diagnostica era solo del 35% per i noduli a *ground-glass* puri < 10 mm^{99 111}. Inoltre, per la natura indolente e la lenta crescita delle lesioni maligne con aspetto a *ground-glass* puro alla TC, un ritardo nella gestione chirurgica monitorando la lesione con indagini TC non ha dimostrato portare ad un peggioramento dello stadio clinico e dell'outcome dei pazienti^{99 112}.

La complicanza più frequente di questa procedura è lo pneumotorace, con un'incidenza del 22-45%^{108 113}. Fattori di rischio per pneumotorace sono l'abitudine tabagica, patologie polmonari ostruttive croniche (BPCO) e l'età compresa tra 60-69 anni^{99 114}. Il rischio di pneumotorace aumenta considerevolmente quando la lesione si trova circondata da parenchima

polmonare normo-areato (50%), rispetto alle lesioni in sede sub-pleurica (15%)^{108 113}. Da un terzo fino alla metà dei pazienti che sviluppano uno pneumotorace in seguito alla procedura richiedono il posizionamento di un tubo di drenaggio toracico^{108 115}. Altre complicanze della TTNA sono l'emorragia polmonare, il dolore toracico pleurítico e le reazioni vaso-vagali¹⁰⁸.

La controindicazione principale alla TTNA è la presenza di una condizione di diatesi emorragica; per questo motivo la conta piastrinica, il tempo di protrombina e il tempo di tromboplastina parziale attivato devono essere ottenuti prima della procedura. Controindicazioni relative sono l'ipertensione polmonare, l'enfisema e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Una possibile controindicazione alla TTNA è la presenza di un paziente non collaborante. La capacità del paziente di stare fermo, trattenere il respiro e mantenere la posizione prona sono essenziali per una TTNA di successo^{116 117 118}. Per questo motivo anche la presenza di tosse intrattabile e la ventilazione meccanica rientrano tra le controindicazioni¹¹⁶.

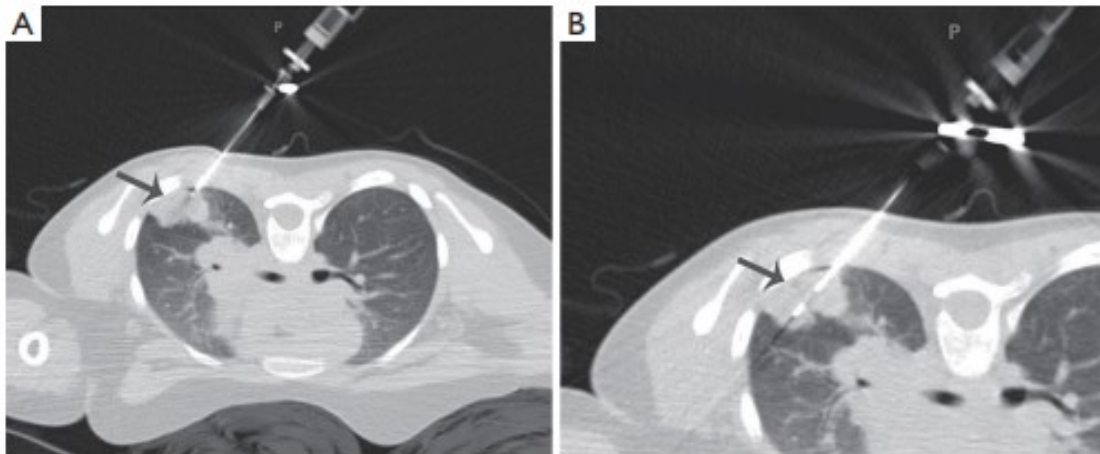


Fig. 10 Immagini TC con finestra polmonare che mostrano il posizionamento dell'ago durante il TTNA in un paziente in posizione prona¹¹⁶.

2.3 BRONCOSCOPIA CONVENZIONALE: AGOASPIRATO TRANSBRONCHIALE IN GUIDA FLUOROSCOPICA

L'agoaspirato transbronchiale o *transbronchial needle aspiration* (TBNA) è una metodica diagnostica che ottiene campioni citologici facendo passare un ago lungo il broncoscopio e inserendolo nella lesione di interesse attraversando la parete delle vie aeree. L'importanza della TBNA per la diagnosi di adenopatie/masse mediastiniche, così come per la stadiazione del cancro del polmone, è ampiamente dimostrata.

Si tratta di una tecnica di campionamento sicura, a basso costo e minimamente invasiva, eseguita nel corso della broncoscopia diagnostica. Permette di evitare procedure di stadiazione ulteriori e approcci chirurgici non necessari¹¹⁹. Sebbene l'agoaspirazione transtoracica (TTNA, detta anche percutanea) sia caratterizzata da una sensibilità superiore rispetto all'agoaspirazione transbronchiale (TBNA), la broncoscopia è ampiamente considerata il primo passo diagnostico, per il miglior profilo di sicurezza ed il vantaggio di ottenere informazioni sul coinvolgimento mediastinico e delle vie aeree ed escludere la possibilità di lesioni sincrone, durante un singolo esame^{120 121 122}.

Nonostante la recente introduzione di tecniche innovative che hanno permesso di aumentare notevolmente la sensibilità diagnostica dell'agoaspirazione transbronchiale come l'ecografie endobronchiali con sonda radiale (r-EBUS), la navigazione elettromagnetica e la navigazione broncoscopica virtuale, la mancanza di risorse e specifiche competenze nella maggior parte dei centri in tutto il mondo hanno fortemente limitato la loro diffusione nella pratica clinica. Di conseguenza, la TBNA convenzionale sotto guida fluoroscopica svolge ancora un ruolo rilevante in questo contesto^{120 123}.

La TBNA sotto guida fluoroscopica è una tecnica diagnostica nell'ambito della pneumologia interventistica utile e sicura per la diagnosi delle lesioni polmonari periferiche (peripheral pulmonary lesions, PPL), ma la sua accuratezza sembra

essere correlata ad aspetti clinici e procedurali come la presenza del *bronchus sign* alla TC, la presenza di una lesione maligna, il diametro della lesione > 3 cm e l'impiego della valutazione estemporanea del campione (*rapid on-site evaluation*, ROSE). Nella maggior parte dei casi, però, la broncoscopia non evidenzia lesioni di rilievo a carico dei rami bronchiali esplorabili ed è questo il criterio endoscopico con il quale viene definita come periferica una lesione polmonare¹²⁰.

Tra le metodiche di prelievo ancillari alla broncoscopia introdotte dopo l'avvento del broncoscopio flessibile, si può senza dubbio affermare che l'agoaspirazione transbronchiale (TBNA) è stata quella più innovativa e che maggiormente ha contribuito ad allargare gli orizzonti dell'esplorazione endoscopica, estendendo il campo d'azione del broncoscopista anche alle lesioni situate esternamente alla parete bronchiale e consentendo l'approccio bioptico dei processi espansivi ilo-mediastinici¹²⁴.

L'agoaspirazione transbronchiale (TBNA) dei linfonodi mediastinici è stata eseguita per la prima volta da Eduardo Schipetti nel 1949. La procedura è stata condotta utilizzando un broncoscopio rigido. Nel 1967 è stata integrata per la prima volta la tecnologia della fibra ottica agli strumenti diagnostici endoscopici, sono così stati sviluppati video-broncoscopi (endoscopi con una videocamera collocata all'estremità distale dello strumento) che hanno migliorato significativamente la qualità delle immagini durante la procedura. Nel 1981, Wang et al. utilizzarono per la prima volta il broncoscopio flessibile, questo ha segnato l'inizio di una nuova era nel campo della pneumologia interventistica. Nel 1983 con la pubblicazione di due studi nei quali si riportava una sensibilità dell'81% e una specificità del 100% su 39 pazienti, il Dr. Wang^{125 126} dimostrò le grandi potenzialità dell'agoaspirazione transbronchiale con broncoscopio flessibile, da allora universalmente conosciuta con la sigla TBNA. Negli anni successivi Wang produsse numerosi lavori che, oltre a proporre nuovi tipi di aghi, ribadirono la validità della TBNA quale metodo diagnostico e stadiale,

ne confermarono la sicurezza, posero le basi per la standardizzazione della tecnica di esecuzione e portarono all'attenzione dei broncoscopisti di tutto il mondo questa nuova metodica di cui lo stesso Wang ne è considerato il padre¹²⁴. Grazie a questi studi l'utilità della TBNA si è estesa oltre il campionamento delle linfadenopatie mediastiniche ed è utilizzato oggi anche per biopsiare lesioni polmonari periferiche e sottomucose, nonché lesioni peribronchiali¹²⁷.

2.3.1 Indicazioni

La TBNA fornisce campioni di tessuto oltre i confini dell'albero bronchiale per un esame citologico o istologico. La dimensione del campione dipende dal calibro dell'ago utilizzato, solitamente di 19 o 22 Gauge.

L'applicazione più comune della TBNA è il campionamento delle linfadenopatie mediastiniche, in particolare in pazienti con sospetto di carcinoma broncogeno; ma è utile anche nel contesto della conferma diagnostica di patologie come sarcoidosi, tubercolosi, linfoma e disturbi linfoproliferativi post-trapianto (PTLD)^{128 127}. Queste affezioni hanno una presentazione radiologica molto simile e il prelievo bioptico di materiale in corrispondenza della lesione tramite TBNA può essere dirimente nella diagnosi differenziale. In questi casi, la procedura viene eseguita in elezione una volta rilevata l'anomalia all'indagine TC del torace. D'altra parte, la TBNA può essere utilizzata anche per campionare lesioni sottomucose e peribronchiali riscontrate come reperto incidentale durante l'esame broncoscopico eseguito per altre indicazioni. È risultato utile anche nella diagnosi di lesione polmonari periferiche, in particolare quelle con *bronchus sign* positivo (aumenta la resa diagnostica della metodica). È indicato anche per campionare lesioni esofitiche quando si teme un sanguinamento eccessivo con biopsia endobronchiale (EBBx). Secondo gli esperti la TBNA produce molto meno sanguinamento

rispetto alla EBBx nel trattare lesioni altamente vascolarizzate. Allo stesso modo, la TBNA viene eseguito in caso di lesioni necrotizzanti endobronchiali in cui è probabile che la EBBx dia falsi negativi. In questi casi la TBNA permette di ottenere del tessuto bioptico dal core della lesione^{127 129 130 131}.

Va specificato che la TBNA convenzionale è molto meno sensibile dell'agoaspirazione transbronchiale con sonda ecografica (EBUS-TBNA) nella esecuzione della stadiazione mediastinica del carcinoma polmonare sospetto o noto. È consigliabile eseguire l'EBUS-TBNA sotto anestesia generale, preferibilmente utilizzando la ROSE per confermare l'adeguatezza dei campioni ottenuti¹²⁷.

Mediastinal and/or hilar lymphadenopathy
Staging of lung cancer or suspect of lung cancer: mainly to prove unresectability
Sarcoidosis, lymphoma, PTLD
Extrinsic compression of the airway by a peribronchial lesion or a lymphadenopathy
Submucosal disease
Peripheral nodules or masses: negative bronchus sign (Tsuboi type IV)
Endobronchial tumors (necrotic or hemorrhagic tumors)
Diagnosis/drainage of mediastinal cysts or abscesses

PTLD, post transplant lymphoproliferative disorder.

Fig. 12 Indicazioni alla TBNA

2.3.2 Aspetti tecnici

Esistono in commercio diversi tipi di aghi flessibili che possono essere utilizzati per l'esecuzione della TBNA, con diametro variabile da 22 G a 19 G. Le caratteristiche che un ago flessibile deve avere sono¹²⁴:

- 1) punta retrattile all'interno della guaina, in plastica o metallica, per evitare il danneggiamento del broncoscopio durante il passaggio dell'ago nel canale operativo;

- 2) estremità distale sufficientemente flessibile per l'approccio delle lesioni polmonari periferiche; una adeguata flessibilità della punta permette una più agevole progressione dell'ago nelle vie aeree più distali e nei bronchi più angolati;
- 3) estremità prossimale fornita di un sistema di controllo per estrarre l'ago dalla guaina e retrainarlo al suo interno e di un raccordo per siringa attraverso cui applicare l'aspirazione.

Gli aghi con punta di diametro di 21-22G sono utilizzati per il prelievo di materiale citologico, mentre se necessario ottenere frustoli di tessuto per esame istologico sono indicati aghi di maggior diametro (19G).

2.3.3 Tecnica di esecuzione

Una volta identificato il ramo subsegmentario tributario della zona da campionare attraverso un'attenta valutazione delle immagini TC, si incunea il broncoscopio nel bronco, al fine di ridurre il rischio di complicanze in caso di sanguinamento post-biottico (impedendo così che il sangue diffonda in altre aree dell'albero tracheobronchiale ed ostacoli l'ossigenazione). A questo punto si può iniziare la manovra inserendo l'ago nel canale operativo del broncoscopio. Onde di evitare il danneggiamento dello strumento, bisogna essere attenti in questa fase nel verificare che, durante l'inserzione, la punta dell'ago sia completamente retrainata all'interno della guaina e che il broncoscopio sia mantenuto con l'estremità distale in posizione neutra, non piegata. L'angolo di deflessione del broncoscopio flessibile incuneato nei rami apicali dei bronchi lobari può non consentire la progressione dell'ago nel canale operativo dello strumento (che non deve essere forzato per non danneggiare il rivestimento del canale stesso). In tal caso l'ago stesso, con la punta retrainata all'interno della guaina, può essere utilizzato come guida per dirigere il broncoscopio verso il punto di incuneamento scelto¹²⁴. Fondamentale

nell'approccio alle lesioni polmonari periferiche è l'utilizzo della guida fluoroscopica per poter controllare l'avanzamento dell'ago sul monitor del fluoroscopio fino al raggiungimento della zona da campionare (fig. 11). Solo a questo punto la punta dell'ago può essere estratta e fissata al di fuori della guaina dal meccanismo di blocco (a vite o a scatto in rapporto al modello di ago usato) posto all'estremità prossimale del catetere flessibile.

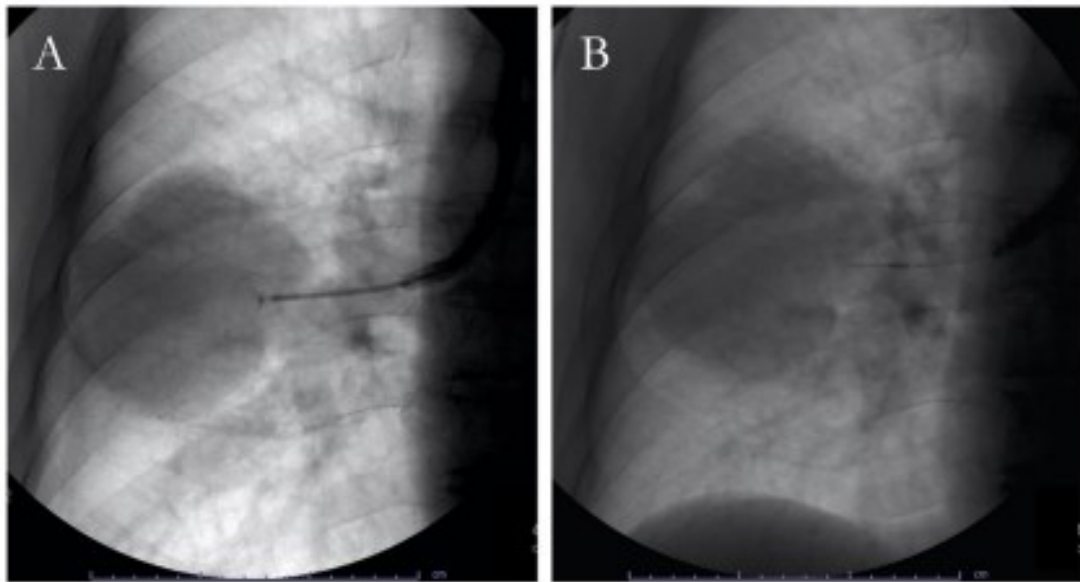


Fig. 13 Biopsia transbronchiale con pinza sotto guida fluoroscopica (A) e agoaspirazione (B) di una massa polmonare destra¹³².

Sotto visione fluoroscopia, si può quindi iniziare la manovra di aspirazione, applicando la suzione tramite una siringa collocata all'estremità prossimale del catetere, che deve essere mantenuta per tutta la durata del campionamento. Durante l'aspirazione, l'ago deve essere agitato velocemente avanti ed indietro per circa 10 secondi. Dopodiché viene terminata l'aspirazione e si procede alla retrazione della punta dell'ago nella guaina, quindi si sfilava il catetere dal broncoscopio¹²⁴. Un momento molto importante per la buona riuscita della TBNA è il trattamento dei campioni per l'esame cito-istologico. Una volta estratto l'ago dal broncoscopio, il materiale aspirato viene espulso tramite la stessa siringa con cui si è effettuata la suzione e posto su di un vetrino. Con

un secondo vetrino si striscia il campione che deve essere immediatamente fissato in alcool a 95° per evitare artefatti da essiccamento. Inoltre, si può svuotare l'ago direttamente in una provetta contenente formalina (cito-incluso per istologia) oppure si può porre il prelievo su vetrino e recuperare con una pinzetta eventuali frustoli di tessuto da porre in formalina, strisciando il restante campione e ottenendo così materiale sia per esame istologico che citologico.

Associare la valutazione estemporanea del campione citologico ottenuto con la TBNA aumenta la resa diagnostica^{127 133 134}. Questo esame estemporaneo, definito "*rapid on-site evaluation*" (ROSE), viene eseguito da un citopatologo presente in sala broncoscopica durante la procedura. Ci sono diversi motivi per cui la ROSE può migliorare la resa della TBNA. Innanzitutto, si può far fronte immediatamente ai campioni che risultano negativi o incerti alla ROSE, ripetendo il campionamento dello stesso sito cercando di centrare meglio la lesione cambiando la tecnica di campionamento o il punto di penetrazione dell'ago^{127 135}. Questa strategia guidata dal feedback fornito dalla ROSE porta ad un numero variabile di campioni, ma è indiscutibile che questo sia meglio di campionare un numero arbitrario di aspirati di qualità incerta^{127 134}. La ROSE offre l'opportunità di interrompere il campionamento quando l'obiettivo diagnostico è stato raggiunto. In secondo luogo, i campioni ottenuti, sapendo che dovranno essere sottoposti all'esame citologico estemporaneo, vengono maneggiati ed elaborati nel miglior modo possibile, che è un aspetto spesso trascurato, ma importante per una buona riuscita della TBNA^{127 136}. Infine, la disponibilità della ROSE porta ad un uso più frequente della TBNA e quindi competenze pratiche, che portano a migliorare le prestazioni sia degli pneumologi interventisti che dei citopatologi^{127 137}.

La valutazione della adeguatezza dei campioni citologici è divenuta sempre più importante negli ultimi anni con l'avvento della *targeted therapy* nel cancro del polmone. Questo tipo di terapia richiede adeguati campioni con materiale

sufficiente per l'esecuzione di indagini immunoistochimiche e biomolecolari per eseguire la tipizzazione del tumore.

Sebbene i dati provenienti da studi non controllati riguardanti l'utilità della ROSE siano promettenti^{138 139 140 133 134 136}, due studi clinici randomizzati controllati non sono riusciti a rilevare un aumento significativo nella resa diagnostica del TBNA per le adenopatie ilari/mediastiniche^{138 139 140 141 133 134 136}. Questi due studi hanno tuttavia confermato l'utilità della ROSE, poiché il numero mediano di passaggi dell'ago e il tasso di complicanze risultano significativamente ridotti quando questa valutazione citologica estemporanea viene effettuata. Di conseguenza, anche la durata della procedura e i costi sono stati ridotti.

Nonostante questi vantaggi, la ROSE non è ancora una procedura diffusa in quanto, nella maggior parte dei centri di pneumologia interventistica, i citopatologi in loco non sono costantemente disponibili, a causa della mancanza di tempo, personale e risorse. Potrebbe essere possibile superare questo problema se gli pneumologi ricevessero nel percorso formativo un periodo di apprendimento insieme a dei citopatologi certificati dal consiglio di amministrazione e un approfondimento teorico in materia di citopatologia^{138 135}. Bonifazi et al. hanno evidenziato nel loro studio che un broncoscopista, dopo una breve e intensa formazione in citopatologia polmonare, è in grado di valutare in estemporanea l'adeguatezza dei campioni ottenuti tramite TBNA. Infatti, la concordanza complessiva tra pneumologi e citopatologi era significativamente alta ed eccellente se considerata solo la valutazione delle lesioni maligne. Non sorprende la ridotta concordanza riguardo le categorie dubbie C3 e C4, che a volte sono state classificate erroneamente dagli pneumologi, in quanto più complesse da identificare correttamente. Nel complesso, l'accuratezza diagnostica della ROSE eseguita dallo pneumologo, anche se leggermente inferiore, non era statisticamente diversa da quella fornita dal citopatologo ed risultava comunque molto alta (92%). Tuttavia, se

sensibilità e specificità vengono considerate separatamente, la differenza di specificità tra i due clinici risulta statisticamente significativa a causa del più alto tasso di falsi positivi registrato dagli pneumologi. Dallo studio quindi si evince che la diagnosi citopatologica finale e il referto ufficiale rimangono ad appannaggio del patologo, in quanto richiedono competenze approfondite e esperienza di lungo termine. Tuttavia, il ruolo della ROSE in questo contesto non è quello di formulare una diagnosi, ma permettere valutazione preliminare per stabilire l'adeguatezza dei campioni prelevati in corso di TBNA. In tale ottica, la presenza di uno pneumologo adeguatamente formato per valutare le caratteristiche citopatologiche basilari dei campioni ottenuti tramite TBNA potrebbe ovviare alla maggior parte delle difficoltà legate al coinvolgimento dei citopatologi nelle attività diagnostiche quotidiane. Lo pneumologo potrebbe eseguire la TBNA e analizzare i campioni, riducendo i costi del tempo speso dal servizio fornito dal citopatologo e migliorando il rapporto costo-efficacia della TBNA in combinazione con la ROSE^{138 135}.

2.3.4 Controindicazioni

Le controindicazioni alla TBNA sono generalmente correlate all'idoneità del paziente a sottoporsi alla procedura broncoscopica e a tollerare una sedazione moderata o un'anestesia generale. Tale procedura deve essere evitata nei pazienti ad alto rischio di scompenso polmonare e cardiovascolare (grave ipossiemia refrattaria, ipotensione e aritmie), di sanguinamento (anticoagulazione sistemica e trombocitopenia severa), in coloro che non sono in grado di dare il consenso informato e in quelli che hanno avuto reazioni avverse all'anestesia. L'anticoagulazione sistemica deve essere interrotta prima della procedura, se possibile¹⁴².

2.3.5 Resa diagnostica

Già nel 1984 Wang^{143 144} aveva dimostrato una migliore sensibilità della TBNA rispetto ad altri strumenti di prelievo (*brushing*, pinze biotiche) nella diagnostica dei noduli polmonari periferici. Tale migliore resa diagnostica si spiega tenendo conto che il nodulo polmonare può contrarre rapporti con le vie aeree senza coinvolgerne la mucosa, ma solo esercitando una compressione dall'esterno. In questi casi la pinza non consentirà il prelievo di materiale diagnostico. L'ago, attraversando la parete del bronco periferico, è in grado di penetrare all'interno della lesione. Infatti, numerosi lavori hanno dimostrato una resa diagnostica maggiore della TBNA rispetto alla biopsia transbronchiale (TBB) mediante pinze nel caso di lesioni periferiche¹²⁰.

Un numero limitato di studi ha specificamente valutato la resa diagnostica della TBNA convenzionale nel diagnosticare le lesioni polmonari periferiche, mostrando una grande eterogeneità in termini di resa diagnostica. Questo potrebbe essere correlato a differenze nella costruzione dello studio, ma anche a fattori specifici come criteri clinici di inclusione dei pazienti nello studio e aspetti procedurali di esecuzione indagine endoscopica.

La review sistematica di Mondoni et al. ha evidenziato una resa diagnostica complessiva del 53%, prendendo in considerazione 18 differenti studi valutanti la resa diagnostica della TBNA. La presenza del *bronchus sign* incrementa la capacità diagnostica dal 51 al 70%, dimostrandosi un importante predittore di efficacia dell'indagine endoscopica nel campionamento della lesione. La valutazione citologica estemporanea dei campioni ottenuti (ROSE) permette di ottenere un aumento di resa diagnostica dal 51% al 63%. La capacità di effettuare un adeguato campionamento è molto maggiore nel caso di lesioni con diametro maggiore di 3 cm (81%) rispetto a quelle di dimensioni inferiori a questo *cut-off* (55%)¹²⁰.

Nonostante l'approccio transbronchiale (TBNA) presenti una sensibilità e resa diagnostica inferiore rispetto a quello transtoracico (o percutaneo, TTNA),

costituisce comunque un valido primo approccio nel campionamento delle lesioni polmonari periferiche, in quanto è una tecnica gravata da un minor tasso di complicanze. Permette spesso di evitare procedure diagnostiche con maggior rischio di eventi avversi, inclusa la TTNA; soprattutto in presenza dei predittori diagnostici positivi sopra citati.

2.4 NUOVE TECNOLOGIE BRONCOSCOPICHE

Le lesioni polmonari periferiche sono comunemente riscontrate nella pratica clinica e la maggior parte di esse richiede una diagnosi patologica su campione citologico o bioptico per determinare l'approccio terapeutico ottimale^{149 146}. Biopsia chirurgica è il metodo diagnostico più accurato, ma i piccoli noduli possono spesso essere lesioni benigne che non richiedendo resezione.

La biopsia con agoaspirazione percutanea ha un'alta resa diagnostica ed è raccomandata per la diagnosi definitiva delle lesioni periferiche < 20 mm; tuttavia, ha un alto tasso di complicanze^{149 147 148}. La biopsia transbronchiale (TBB) ha un basso tasso di complicanze^{149 149 150}, ma ha anche una minore resa diagnostica per lesioni periferiche < 20 mm.

La TBB per le lesioni periferiche viene solitamente eseguita utilizzando un broncoscopio con diametro esterno di circa 5-6 mm svolgendo l'esame sotto fluoroscopia. Un importante criticità nella TBB è la difficoltà nel guidare il broncoscopio e gli strumenti per la biopsia fino alla lesione. I broncoscopisti ricostruiscono mentalmente la divisione tridimensionale dell'albero bronchiale basata sulla ricostruzione planare assiale bidimensionale partendo dalle sezioni TC acquisite prima della broncoscopia per selezionare il percorso bronchiale verso la lesione durante l'esame. Tuttavia, questo metodo di selezione del percorso non è accurato già a livello del bronco sub-segmentale^{149 151}.

Per ovviare a questo problema, sono state introdotte nella pratica clinica delle tecniche di navigazione broncoscopica. I metodi attualmente utilizzati sono la navigazione elettromagnetica (EMN)^{149 152} e la navigazione broncoscopica virtuale (VBN)^{149 153}. VBN è un metodo per guidare un broncoscopio usando immagini virtuali (VB) lungo il percorso bronchiale verso la lesione periferica. VBN è combinato con la fluoroscopia^{149 154}, la TC^{149 155 156} o con l'ecografia endobronchiale (EBUS) per confermare il raggiungimento della lesione.

Inoltre, si è diffuso l'utilizzo del broncoscopio ultrasottile (diametri esterno < 3 mm) non solo per esami broncoscopici nel paziente pediatrico, ma anche per la diagnosi di lesioni polmonari periferiche negli adulti^{149 157}. Per il ridotto calibro, questi broncoscopi possono progredire fino alla 5°-6° generazione di diramazioni bronchiali sotto osservazione diretta, a differenza dei broncoscopi convenzionali^{149 158}.

2.4.1 Navigazione Broncoscopica Virtuale (VBN)

Le immagini broncoscopiche virtuali del tragitto che bisognerebbe seguire lungo l'albero bronchiale per raggiungere una lesione periferica sono generate da un software che utilizza i dati delle scansioni effettuate con la TC ad alta risoluzione (HRCT).

Durante la broncoscopia, l'immagine di navigazione virtuale viene proiettata su uno schermo e confrontata con immagini in tempo reale ottenute direttamente attraverso il broncoscopio.

Secondo lo studio condotto da Eberhardt et al.^{159 160} la resa diagnostica sarebbe dell'80% in pazienti con noduli polmonari solitari; tale valore è però influenzato dalle dimensioni della lesione, dalla posizione lobare e dalla presenza del *bronchus sign*.

Un sistema di registrazione delle immagini sovrappone le immagini virtuali (ottenute dalle scansioni alla HRTC) con quelle in tempo reale della video-broncoscopia. Una volta vicino al target, la forma della lesione viene proiettata sulla parete delle vie aeree per fornire una guida alla biopsia. La forma della lesione derivante dalla ricostruzione virtuale delle immagini TC viene quindi sovrapposta alle immagini fluoroscopiche in vivo. Un altro sistema utilizza la navigazione fluoroscopica aumentata endobronchiale in tempo reale, consente il monitoraggio delle lesioni durante i movimenti respiratori e può migliorare la localizzazione delle lesioni e la resa diagnostica^{159 161}.

2.4.2 Broncoscopia con Navigazione Elettromagnetica (ENB)

Il sistema di navigazione elettromagnetica è un dispositivo di localizzazione che aiuta a posizionare accessori endobronchiali (ad esempio pinze, spazzola, ago) nella lesione.

Il sistema utilizza onde elettromagnetiche a bassa frequenza che vengono emesse da una scheda elettromagnetica posta sotto il materasso del tavolo broncoscopico. Una sonda sensore montata sulla punta di un cavo metallico flessibile costituisce l'elemento principale del dispositivo. Una volta che la sonda è posizionata all'interno del campo elettromagnetico, la sua posizione nei tre piani e il suo orientamento vengono catturati dal sistema e visualizzati su un monitor in tempo reale. La sonda è incorporata in un catetere flessibile che, una volta collocato nella posizione desiderata, crea un facile accesso per strumenti bioptici attraverso il canale operativo del broncoscopio^{162 163}.

Per quanto riguarda la resa diagnostica sono state pubblicate diverse metanalisi. Gex et al.¹⁶⁴ hanno revisionato 15 studi e evidenziato come il corretto campionamento bioptico e la diagnosi definitiva si ottengano in circa il 65% di tutte le procedure broncoscopiche sotto guida elettromagnetica.

La resa diagnostica è influenzata dalla posizione della lesione, delle dimensioni del nodulo, dalla presenza del *bronchus sign*; influiscono negativamente la presenza di errori di registrazione iniziale e una non corretta tecnica bioptica¹⁶².

La complicanza principale è lo pneumotorace, che si verifica nel 3% dei pazienti.

2.4.3 Ecoendoscopia Transbronchiale con Sonda Radiale (r-EBUS)

Introdotta nel 1999 (*Olympus Cooperation*, Tokyo, Giappone), la rEBUS utilizza un catetere flessibile e un trasduttore di ultrasuoni rotante che permette di produrre immagini ecografiche a 360°¹⁵⁹. È stata per la prima volta usata come tecnologia guida per eseguire biopsie polmonari transbronchiali (TBB) da Hert et al¹⁶⁵.

Attualmente è utilizzata una sonda emettente ultrasuoni a 20 MHz, inserita attraverso una guaina guida fino alla periferia del polmone. Il trasduttore viene fatto proseguire attraverso le varie diramazioni bronchiali fino a quando il segnale ecografico non evidenzia una modificazione dell'immagine che dimostra la presenza della lesione solida al di là della parete bronchiale. Non appena si identifica sullo schermo il tipico aspetto ecografico di un nodulo polmonare, la sonda viene rimossa e la guaina guida viene lasciata in loco in modo tale da inserire attraverso il canale operativo gli strumenti per il campionamento della lesione. Vengono effettuati da quattro a sei campionamenti con o senza ulteriore guida fluoroscopica^{162 166}.

In una metanalisi pubblicata da Steinfurt et al.¹³¹, in cui sono stati valutati 16 studi con 1.420 pazienti, la biopsia transbronchiale guidata da EBUS radiale ha mostrato una specificità del 100% e sensibilità del 73% per la diagnosi di cancro polmonare. È stata osservata una certa eterogeneità riguardo sensibilità della metodica in studi differenti, ma probabilmente attribuibile alla diversa prevalenza di fattori come malignità e dimensioni delle lesioni tra i vari

studi. Le biopsie ottenute utilizzando la rEBUS come tecnologia guida per identificare la lesione in tempo reale mostrano un'elevata resa diagnostica quando la sonda si trova collocata in un bronco circondato dalla lesione. Se la lesione è raggiunta solo tangenzialmente, la resa diagnostica diminuisce.

Purtroppo, le sonde utilizzate per la rEBUS non sono orientabili, quindi la navigazione di supporto basato sulla navigazione broncoscopica virtuale può essere utile. I sistemi di navigazione, tuttavia, mancano di una funzione per visualizzare direttamente la lesione prima di effettuare il campionamento, cosa che invece è possibile con la sonda ecografica radiale integrata¹⁶².

Diversi fattori possono spiegare le differenze di resa diagnostica fra le varie tecnologie di broncoscopia guidata. Nel caso della rEBUS le sonde non sono orientabili; le modalità di navigazione di supporto potrebbero essere utili soprattutto nelle lesioni < 2 cm. Eberhardt¹⁶⁷ ha evidenziato che la associazione della rEBUS con la navigazione elettromagnetica (ENB) permette di combinare l'imaging in tempo reale con la possibilità di orientare le strumentazione per il campionamento della lesione. La resa diagnostica derivante da tale combinazione è maggiore rispetto a quella ottenuta con la sola rEBUS o ENB (88% vs. 69% e 59% rispettivamente). Anche altri studi hanno confermato questo risultato^{159 168}.

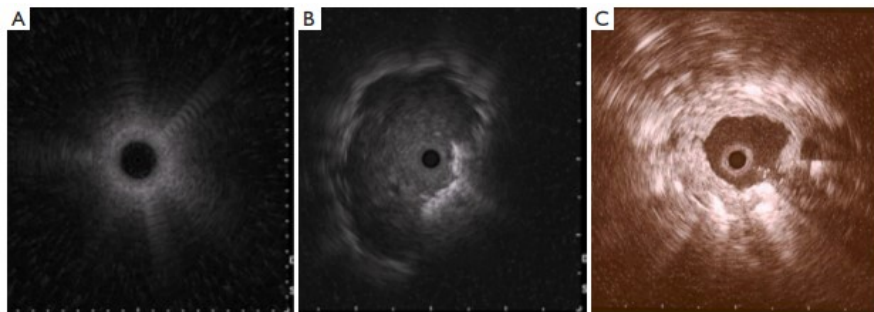


Fig. 14 Visione con sonda ultrasonografica radiale quando collocata: nel parenchima polmonare normale con aspetto a “*snow storm*” (A); adiacente ad un nodulo con visione eccentrica (B); dentro il nodulo con visione concentrica (C)²⁷.

2.4.4 Broncoscopi ultrasottili

La broncoscopia è l'indagine invasiva di prima scelta per ottenere materiale per la diagnosi citologica e istologica di una lesione polmonare identificata agli esami d'imaging, ma può risultare non diagnostica in alcuni casi.

Broncoscopi con un diametro esterno di 3 mm o inferiore, chiamati broncoscopi ultrasottili, sono stati introdotti nel 1980^{157 169 170}, ma a causa della mancanza di un canale operativo nella prima versione dello strumento, sono stati utilizzati inizialmente solo per osservare le vie aeree periferiche^{157 170 171 172 173 174 175}. Successivamente è stato sviluppato il broncoscopio ultrasottile con canale operativo associato permettendo di eseguire lavaggi broncoalveolari, *brushing* e biopsie^{157 176 177 178 179 180 181}. Tuttavia, fino a poco tempo fa l'utilizzo era limitato soprattutto ai neonati o al trattamento di malattie infiammatorie^{157 174 175 176 178 179 180}. Per questo motivo gli studi sulla diagnosi del cancro del polmone con broncoscopi ultrasottili sono stati molto limitati^{157 173 177 181}. I nuovi modelli di broncoscopio ultrasottile hanno un maggior range di movimento dell'estremità operativa e una pinza bioptica specifica che permettono di migliorare la capacità diagnostica della broncoscopia ultrasottile per le lesioni polmonari periferiche¹⁵⁷.

Il broncoscopio convenzionale (CB), con un diametro esterno di 4–6mm, può essere fatto progredire solo fino a livello del bronco segmentale o sub-segmentale. Ciò può causare difficoltà nell'avanzamento della sonda ultrasonografica radiale e di altri strumenti operativi oltre i bronchi sub-segmentali angolati, specialmente quando la fluoroscopia non è disponibile. Il broncoscopio ultrasottile con un diametro esterno di 2,8 mm attualmente disponibile può essere introdotto fino ai bronchi sub-segmentali di 5°-6° generazione. Tuttavia, il canale operativo di ridotto calibro (diametro 1,2 mm) preclude l'utilizzo di una sonda radiale per localizzare la lesione bersaglio^{182 145}. Recentemente è entrato in commercio un nuovo broncoscopio ultrasottile (UTB) con diametro esterno di 3 mm e diametro del canale operativo di 1,7

mm. Attraverso questo canale è possibile inserire una sonda radiale, quindi associare all'utilizzo di un broncoscopio di calibro ridotto la tecnica di visualizzazione real-time del parenchima peribronchiale^{182 183}. Il broncoscopio ultrasottile ha il vantaggio teorico di migliorare le potenzialità di manovra in zone delle vie aeree tecnicamente inavvicinabili con il broncoscopio convenzionale, migliorando così la probabilità di localizzazione della lesione¹⁸².

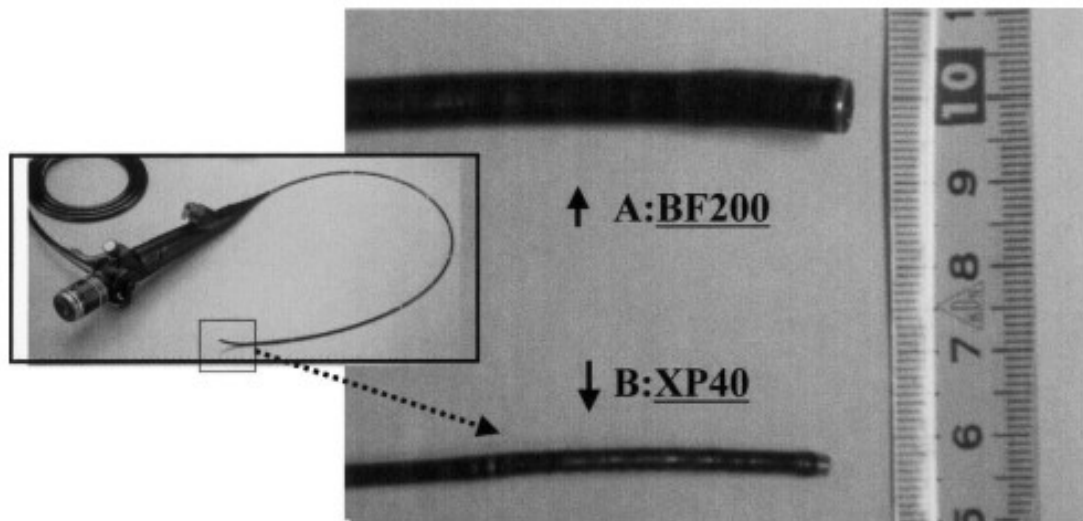


Fig. 15 Confronto tra broncoscopio convenzionale (A) e broncoscopio ultrasottile (B)¹⁵⁷

Gli studi di comparazione diretta tra broncoscopia ultrasottile e broncoscopia convenzionale sono ad oggi limitati. Nonostante gli scarsi dati a disposizione, l'utilizzo del broncoscopio ultrasottile sembra avere dei vantaggi rispetto a quello convenzionale.

Una meta-analisi di Wang-Memoli¹⁸⁴ ha messo a confronto i risultati di 11 studi riguardanti l'utilizzo del broncoscopio ultrasottile e la sua resa diagnostica nelle lesioni polmonari periferiche, concludendo che la resa diagnostica complessiva si attesta al 70%. Nella maggior parte degli studi analizzati, il broncoscopio ultrasottile veniva combinato con tecnologie che ne migliorassero la capacità

di raggiungere la lesione bersaglio, come la VNB o la r-EBUS. Tra questi lo studio condotto da Sehgal, et al¹⁸² in cui l'ultrasottile veniva associato alla r-EBUS non ha dimostrato una superiorità in termini di resa diagnostica rispetto al broncoscopio convenzionale, invece nel trial di Toshiyuki S. et al¹⁸⁵ il broncoscopio ultrasottile è stato utilizzato con la r-EBUS aggiungendo anche la guida fluoroscopica, i risultati evidenziano una maggiore resa diagnostica del broncoscopio ultrasottile (74,1%) rispetto il broncoscopio convenzionale (59,1 %). I due lavori nei quali veniva utilizzato esclusivamente il broncoscopio ultrasottile riportano una resa diagnostica compresa tra 60 e 69%^{157 186}.

I dati scientifici per affermare la superiorità del broncoscopio ultrasottile rispetto a quello convenzionale sono ancora insufficienti, ma promettenti.

Ad oggi l'impiego dello strumento ultrasottile è poco comune nella pratica clinica e la principale limitazione è legata al diametro del canale operativo (1.7 mm) che comporta l'utilizzo di strumenti di prelievo di dimensioni ridotte e perciò gravati da un maggior rischio di ottenere campioni inadeguati per lo studio anatomopatologico.

In un recente trial randomizzato, Oki M. et al¹⁸⁷ hanno messo a confronto un approccio broncoscopico multimodale usando un broncoscopio ultrasottile (3.0 mm) e un broncoscopio sottile (4.0 mm) con diversi metodi di campionamento per la diagnosi di lesioni polmonari periferiche. Sono stati inclusi nello studio pazienti con lesioni polmonari periferiche con diametro ≤ 30 mm e randomizzati in due bracci del trial: broncoscopia ultrasottile e sottile. Entrambi i gruppi venivano sottoposti a VBN, r-EBUS e guida fluoroscopica. La resa diagnostica complessiva è risultata sensibilmente più alta nel gruppo sottoposto alla procedura con utilizzo del broncoscopio ultrasottile (70.1% vs 58.7% rispettivamente). In entrambi i gruppi, le maggiori dimensioni della lesione, la natura maligna e la presenza del *bronchus sign* si sono dimostrati fattori predittivi positivi per una più alta resa diagnostica. Gli autori hanno concluso lo studio sottolineando come l'utilizzo di un broncoscopio ultrasottile vada a

massimizzare l'abilità della navigazione broncoscopica virtuale (VBN) poiché, con questo strumento, si possono raggiungere le diramazioni bronchiali più periferiche indicate dalla VBN mantenendo la visione diretta¹⁸⁷.



Fig. 16 Broncoscopi e strumenti di campionamento: broncoscopio ultrasottile da 3,0 mm con canale di lavoro di 1,7 mm (A); broncoscopio sottile da 4.0 mm con un canale di lavoro di 2,0 mm (B); sonda ad ultrasuoni endobronchiale radiale di 1,4 mm di diametro (C);guaina guida (D); pinza per biopsia da 1,5 mm (E); pinza per biopsia di dimensioni standard da 1,9 mm (F); ago di 21 Gauge di diametro(G).

CAPITOLO 3. STUDIO SPERIMENTALE

3.1 RAZIONALE DELLO STUDIO

Ad oggi, una delle principali metodiche di elezione per il campionamento citologico delle lesioni polmonari periferiche è rappresentata dall'agoaspirazione transbronchiale; tuttavia, la resa diagnostica di questa metodica è fortemente influenzata da fattori come l'esperienza dell'operatore, le dimensioni e la localizzazione del nodulo polmonare periferico: infatti, in Letteratura non esiste accordo in merito alla resa diagnostica effettiva, che si colloca in un range di valori compresi fra il 19% e l'83%, con una media metanalitica stimata del 53%¹²⁰. Al fine di incrementare la resa diagnostica sono state introdotte nuove metodiche diagnostiche, tra cui l'impiego del broncoscopio ultrasottile. Questo strumento, avendo un diametro distale $\leq 3,5$ mm permette il raggiungimento dei bronchi più distali rispetto al broncoscopio convenzionale, mantenendo la visione diretta delle vie aeree¹⁸³.

Diversi studi dimostrano che l'esecuzione in itinere della ROSE permette di ottimizzare il rendimento della TBNA: valutando in estemporanea, direttamente in sala endoscopica, i campioni prelevati è possibile verificarne l'adeguatezza al fine di valutare l'eventuale necessità di ulteriori campionamenti in altre sedi di prelievo.

Ad oggi, non è mai stato condotto uno studio di confronto fra la TBNA in guida fluoroscopica con broncoscopio convenzionale e la stessa metodica condotta con broncoscopio ultrasottile in termini di resa diagnostica e sicurezza.

Per questo è stato disegnato uno studio sperimentale randomizzato con l'obiettivo di dimostrare la superiorità della resa diagnostica della TBNA con broncoscopio ultrasottile, al fine di stabilire la strategia diagnostica più appropriata per la gestione del nodulo parenchimale periferico lesioni.

3.2 OBIETTIVO DELLO STUDIO

Endpoint primario:

- confrontare la resa diagnostica della TBNA con broncoscopio ultrasottile rispetto alla TBNA con broncoscopio convenzionale nella diagnosi delle lesioni polmonari periferiche.

Endpoint secondari:

- valutare la resa diagnostica dell'approccio sequenziale (TBNA con broncoscopio convenzionale seguita da TBNA con broncoscopio ultrasottile) rispetto alla sola broncoscopia eseguita con broncoscopio ultrasottile;
- fornire dati di sicurezza della TBNA in guida fluoroscopica eseguita con broncoscopio ultrasottile.

3.3 MATERIALI E METODI

È stato condotto uno studio sperimentale prospettico randomizzato controllato.

Tutti i pazienti afferiti alla SOD di Pneumologia dell'AOU Ospedali Riuniti di Ancona dal luglio 2019 in poi, con riscontro alla TC del torace di almeno un nodulo polmonare periferico di dimensioni ≤ 3 cm necessitante di accertamento diagnostico cito-istologico, sono stati sottoposti a screening per verificare la presenza/assenza dei seguenti criteri di inclusione/esclusione:

Criteri di inclusione

- a) Età ≥ 18 anni;
- b) Presenza di almeno una lesione polmonare periferica ≤ 3 cm alla TC torace;
- c) Capacità di dare consenso informato.

Criteria di esclusione

- a) coagulopatia o diatesi emorragica non correggibile;
- b) ipossiemia grave e refrattaria alla somministrazione di ossigeno;
- c) instabilità emodinamica;
- d) incapacità di fornire il consenso informato.

La randomizzazione dei pazienti (1:1 = controllo : intervento) è stata effettuata tramite un sistema centralizzato computerizzato che ha creato una lista di randomizzazione. I pazienti sono stati reclutati consecutivamente e ogni paziente randomizzato è stato incluso nell'analisi finale dei risultati.

I pazienti inseriti nel gruppo di intervento sono stati sottoposti a TBNA con broncoscopio ultrasottile, mentre quelli del gruppo di controllo sono stati sottoposti alla TBNA convenzionale. Nei casi in cui il materiale ottenuto mediante TBNA con broncoscopio convenzionale è risultato "non adeguato" alla ROSE, il protocollo di studio prevedeva il passaggio immediato alla metodica ultrasottile.

Per la metodica convenzionale è stato impiegato un broncoscopio (BF1T180; Olympus) con diametro esterno di 6.0 mm, canale operativo di 3.0 mm e TBNA eseguita con ago da 21G (NA-1C-1). Nel gruppo di studio (TBNA ultrasottile) è stato utilizzato un broncoscopio (BFMP190F; Olympus) di diametro esterno di 3.0 mm e canale operativo di 1.7 mm e un ago PeriViewFlex da 21G.

I seguenti punti riguardano entrambi i gruppi:

- Tutte le procedure di broncoscopia sono state condotte in sala endoscopica dallo stesso operatore, dopo anestesia locale con lidocaina e sedazione cosciente con midazolam per via endovenosa e fentanyl per via endovenosa;

- Tutti i dati riguardanti la dimensione, la posizione della lesione e la presenza di “*bronchus sign*”, sono stati registrati nella scheda raccolta dati;
- In entrambi i gruppi, una volta incuneato il broncoscopio nel ramo subsegmentario tributario della zona da campionare, l’ago veniva inserito nel canale di lavoro controllando l’avanzamento dell’ago sul monitor del fluoroscopio, fino al raggiungimento della lesione target;
- Sono stati effettuati fino ad un massimo di tre campionamenti per ciascuna lesione approcciata (l’operatore poteva terminare il campionamento in caso di materiale adeguato alla ROSE);
- Per ogni campionamento il materiale ottenuto è stato dapprima strisciato su vetrino, per la valutazione citologica estemporanea ed esame citologico, quindi incluso in formalina per esame istologico;
- Nel caso in cui il materiale ottenuto mediante la tecnica convenzionale fosse risultato “non adeguato” al terzo passaggio, l’operatore era autorizzato a shiftare alla metodica di TBNA con broncoscopio ultrasottile con possibile esecuzione di un massimo di tre passaggi. I risultati derivati dal seguente approccio sequenziale con la tecnica ultrasottile, non sono stati inclusi nell’analisi dell’outcome primario;
- Tutti i campioni ottenuti sono stati inviati per una valutazione definitiva citologica e istologica e la diagnosi finale è stata riportata nella scheda di raccolta dati;
- Il follow-up dei pazienti è stato eseguito valutando esami di laboratorio, esami radiologici (radiografie e TC) ed eventuali altri esami broncoscopici con relativo prelievo citologico/istologico eseguiti dal paziente dal momento della diagnosi fino a maggio 2022.

3.3.1 Calcolo del campione

Sulla base dei dati metanalitici inerenti la TBNA convenzionale per lesioni ≤ 3 cm, che riportano una stima del valore medio di resa diagnostica della metodica pari al 55%¹²⁰, è stata stabilita a priori la superiorità della TBNA con broncoscopio ultrasottile in caso di resa diagnostica maggiore o uguale al 70% ($\Delta 15\%$, broncoscopia convenzionale 55% vs broncoscopia ultrasottile 70%). Partendo da questi presupposti è stata stimata una numerosità campionaria di 142 pazienti necessari per verificare la seguente ipotesi (potenza: $1-\beta=80$; livello di significatività: $\alpha=0.05$):

- Gruppo controllo: 55%;
- Gruppo sperimentale: incremento diagnostico

3.4 RISULTATI

Ad oggi sono stati arruolati 47 pazienti con riscontro diagnostico alla TC del torace di almeno un nodulo polmonare periferico di dimensioni ≤ 3 cm. In ognuno di questi casi si è reso necessario un approfondimento diagnostico cito-istologico per definire la natura della lesione individuata all'imaging.

In base alle liste di randomizzazione, sono stati inseriti 27 pazienti nel gruppo di intervento (TBNA ultrasottile) e 20 pazienti nel gruppo di controllo (TBNA convenzionale). Dei 20 pazienti sottoposti a broncoscopia convenzionale, sono stati eseguiti 9 *shifting* a TBNA con broncoscopio ultrasottile, per esame estemporaneo "non adeguato".

3.4.1 Caratteristiche dei pazienti in studio

47 pazienti sono stati inclusi nello studio, di cui 25 maschi e 22 femmine, con una età media di 69.4 anni. Il diametro medio delle lesioni periferiche campionate è risultato di 2.3 cm e le sedi più frequenti sono rappresentate dai

lobi superiori (lobo superiore sinistro 30%; lobo superiore destro 36%). Le caratteristiche dei pazienti sono riassunte nella tabella seguente.

PAZIENTI (n)	47
SESSO (M/F)	25/22
ETÀ MEDIA	69.4
DIAMETRO MEDIO NODULI (cm)	2.3
BRONCHUS SIGN	18/29
SEDE n (%)	
Lobo superiore destro (LSD)	17 (36%)
Lobo medio (LM)	3 (6%)
Lobo inferiore destro (LID)	9 (19%)
Lobo superiore sinistro (LSS)	14 (30%)
Lobo inferiore sinistro (LIS)	4 (9%)

Tabella. Caratteristiche dei pazienti

Nel gruppo della TBNA convenzionale sono risultati diagnostici 9 casi su 20. La resa diagnostica complessiva del gruppo con TBNA eseguita con broncoscopio convenzionale è risultata del 45%.

Nel gruppo della TBNA con broncoscopio ultrasottile i campioni sono risultati diagnostici in 17 casi su 27 pazienti sottoposti alla procedura, con una resa diagnostica paria al 63%.

Considerando invece l'approccio sequenziale che combina le 2 metodiche, TBNA con broncoscopio convenzionale e successivamente con ultrasottile, la resa diagnostica si è dimostrata del 65%. Su 20 casi, 9 sono risultati diagnostici direttamente con metodica convenzionale e altri 4 successivamente grazie all'impiego del broncoscopio ultrasottile.

In tutti i casi in cui è stata raggiunta una diagnosi istologica definitiva, il campione è risultato adeguato anche per le indagini immunoistochimiche e di biologia molecolare.

Complessivamente, solo in due casi (entrambi del gruppo TBNA convenzionale) si sono verificate complicanze autolimitantesi che non hanno richiesto trattamento (sanguinamenti modesti gestiti endoscopicamente on-site).

CAPITOLO 4. DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'agoaspirazione transbronchiale in guida fluoroscopica è una metodica diagnostica invasiva ampiamente validata per il campionamento e la diagnosi cito-istologica delle lesioni polmonari periferiche. La guida fluoroscopica è una metodica molto valida nell'identificazione delle lesioni bronchiali direttamente visibili alla broncoscopia o raggiungibili attraverso le diramazioni di maggiori dimensioni; tuttavia, il limite principale è rappresentato dalla difficoltà di campionamento delle lesioni più periferiche raggiungibili unicamente tramite bronchi di piccolo calibro. Per far fronte a queste criticità, sono state introdotte delle metodiche di navigazione da integrare alla broncoscopia convenzionale con l'obiettivo di aumentare la resa diagnostica della metodica. Esempi di tecniche di navigazione bronchiale sono la navigazione broncoscopia virtuale (VBN), la navigazione elettromagnetica (ENB) e l'ecoendoscopia con sonda radiale (r-EBUS). La ridotta disponibilità di risorse di diversi centri di broncoscopia e la necessità di una adeguata formazione e competenze hanno limitato la diffusione di queste metodiche nella pratica clinica.

Dunque, la TBNA con broncoscopia convenzionale rappresenta ancora oggi la metodica di elezione nella diagnosi delle lesioni polmonari periferiche e rappresenta il primo step dell'iter diagnostico. Come detto in precedenza, i dati in Letteratura riguardo la resa diagnostica della TBNA sono molto discordanti, con un valore medio che si attesta attorno al 55%¹²⁰. I principali predittori diagnostici positivi sono la presenza del "*bronchus sign*", l'utilizzo della ROSE, la natura maligna e il diametro della lesione > 3 cm.

Non sono stati ancora pubblicati studi di confronto fra resa diagnostica della TBNA eseguita con broncoscopio convenzionale e la TBNA eseguita con broncoscopio ultrasottile¹⁸⁸. Sono stati condotti studi in cui la broncoscopia ultrasottile è stata integrata con tecniche di navigazione bronchiale, dai quali

emerge la superiorità di resa diagnostica nell'utilizzo del broncoscopio ultrasottile^{187 183}.

Il presente studio prospettico randomizzato di confronto diretto fra l'utilizzo del broncoscopio convenzionale e quello ultrasottile ha evidenziato una resa diagnostica più alta della TBNA con broncoscopio ultrasottile rispetto a quella con strumento convenzionale (63% vs 45% rispettivamente), tuttavia inferiore rispetto al 70% stabilito a priori.

La resa diagnostica dell'approccio sequenziale, ricorso al campionamento mediante broncoscopio ultrasottile in caso di insuccesso della procedura convenzionale (prelievi inadeguati alla ROSE), è risultata superiore (65%) a quella con utilizzo del solo broncoscopio convenzionale (45%) e pressoché sovrapponibile alla resa diagnostica del gruppo sperimentale sottoposto direttamente alla procedura con strumento ultrasottile (63%).

È inoltre da tenere in considerazione che nell'approccio sequenziale si evidenzia un *bias* di selezione in quanto i casi sottoposti in un secondo momento all'indagine con broncoscopio ultrasottile erano tendenzialmente più complessi, visto il fallimento della broncoscopia convenzionale.

Grazie al suo ridotto diametro (3 mm), il broncoscopio ultrasottile ha una migliore manovrabilità, oltre a permettere di raggiungere diramazioni bronchiali più distali (5°-6° ordine), consentendo il raggiungimento per via trans-bronchiale di lesioni altrimenti difficilmente o affatto raggiungibili con strumenti convenzionali.

Dall'analisi degli studi presenti in Letteratura, si evince che i fattori predittivi diagnostici più importanti sono rappresentati dalle dimensioni della lesione e dalla presenza del *bronchus sign*.

Nel presente studio, essendo i dati preliminari e con una casistica non ancora sufficientemente ampia, non sono al momento evidenziabili fattori predittivi di successo diagnostico: solo al raggiungimento di una adeguata numerosità

campionaria sarà possibile effettuare una analisi dei sottogruppi dello studio per determinare i fattori che maggiormente influenzano la resa diagnostica della procedura. Questi dati risulteranno utili per definire la migliore strategia diagnostica da adottare.

È anche prevista l'analisi dei dati relativi al follow-up dei pazienti inclusi nello studio per identificare eventuali falsi negativi per malignità, tuttavia da una minoranza di questi pazienti non è stato possibile raccogliere dati relativi al follow-up. D'altro canto, nei pazienti seguiti durante il follow-up non è stata evidenziata la presenza di falsi negativi né positivi.

La metodica sequenziale si è dimostrata minimamente superiore rispetto al solo utilizzo dello strumento ultrasottile; inoltre prevede l'utilizzo di due strumenti, con un inevitabile incremento dei costi e un associato maggior rischio per il paziente, sottoposto a due procedure invasive in un'unica seduta. Sulla base di queste considerazioni si potrebbe considerare come prima scelta l'approccio diretto con broncoscopio ultrasottile per la diagnosi delle lesioni polmonari periferiche ≤ 3 cm.

Come già sopra anticipato, i dati finora presentati rappresentano un'analisi ad interim, pertanto andranno confermati al termine dello studio al raggiungimento di un'adeguata numerosità campionaria.

In conclusione, questo studio rappresenta la prima sperimentazione in Letteratura che mette a confronto le due metodiche diagnostiche dimostrando, anche se con dati preliminari e non conclusivi, la superiorità della metodica con broncoscopio ultrasottile nella diagnosi dei noduli polmonari periferici.

BIBLIOGRAFIA

1. Nasim F, Ost DE. follow of the solitary pulmonary nodule. *Curr Opin Pulm Med.* 2019;25(4):344-353. doi:10.1097/MCP.0000000000000586
2. Trinidad López C, Delgado Sánchez-Gracián C, Utrera Pérez E, Jurado Basildo C, Sepúlveda Villegas CA. Incidental pulmonary nodules: characterization and management. *Radiologia.* 2019;61(5):357-369. doi:10.1016/j.rx.2019.03.002
3. LeMense GP, Waller EA, Campbell C, Bowen T. Development and outcomes of a comprehensive multidisciplinary incidental lung nodule and lung cancer managment program. *BMC Pulm Med.* 2020;20:115. doi:10.1186/s12890-020-1129-7
4. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1553-1568. doi:10.1001/jamaoncol.2018.2706
5. Vlahos I, Stefanidis K, Sheard S, Nair A, Sayer C, Moser J. Lung cancer screening: nodule identification and characterization. *Transl Lung Cancer Res.* 2018;7(3):288-303. doi:10.21037/tlcr.2018.05.02
6. Bueno J, Landeras L, Chung JH. Updated Fleischner Society Guidelines for Managing Incidental Pulmonary Nodules: Common Questions and Challenging Scenarios. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2018;38(5):1337-1350. doi:10.1148/rg.2018180017

7. Revel MP, Mannes I, Benzakoun J, et al. Subsolid Lung Nodule Classification: A CT Criterion for Improving Interobserver Agreement. *Radiology*. 2018;286(1):316-325. doi:10.1148/radiol.2017170044
8. Update in the Evaluation of the Solitary Pulmonary Nodule | RadioGraphics. Accessed April 28, 2022. <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.346130092>
9. Ko JP, Azour L. Management of Incidental Lung Nodules. *Semin Ultrasound CT MR*. 2018;39(3):249-259. doi:10.1053/j.sult.2018.02.006
10. Au-Yong ITH, Hamilton W, Rawlinson J, Baldwin DR. Pulmonary nodules. *BMJ*. 2020;371:m3673. doi:10.1136/bmj.m3673
11. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening - PubMed. Accessed April 29, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25282285/>
12. Callister MEJ, Baldwin DR, Akram AR, et al. British Thoracic Society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules. *Thorax*. 2015;70 Suppl 2:ii1-ii54. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207168
13. Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e93S-e120S. doi:10.1378/chest.12-2351
14. van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. Management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2221-2229. doi:10.1056/NEJMoa0906085

15. Guerrini S, Del Roscio D, Zanoni M, et al. Lung Cancer Imaging: Screening Result and Nodule Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(4):2460. doi:10.3390/ijerph19042460
16. Kim J, Dabiri B, Hammer MM. Micronodular lung disease on high-resolution CT: patterns and differential diagnosis. *Clin Radiol*. 2021;76(6):399-406. doi:10.1016/j.crad.2020.12.025
17. Abbritti M, Mazzei MA, Bargagli E, et al. Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):1907-1912. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.018
18. Godoy M, Naidich D. Overview and Strategic Management of Subsolid Pulmonary Nodules. *J Thorac Imaging*. Published online 2012. doi:10.1097/RTI.0b013e31825d515b
19. Thunnissen FBJM, Schuurbijs OCJ, Den Bakker MA. A critical appraisal of prognostic and predictive factors for common lung cancers. *Histopathology*. 2006;48(7):779-786. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02386.x
20. Mazzei MA, Scialpi M, Mazzei FG, Giacobone G, Volterrani L. Three-dimensional volumetric assessment with thoracic CT: a reliable approach for noncalcified lung nodules? *Radiology*. 2010;254(2):634; author reply 635. doi:10.1148/radiol.091655
21. Volterrani L, Mazzei MA, Scialpi M, et al. Three-dimensional analysis of pulmonary nodules by MSCT with Advanced Lung Analysis (ALA1) software. *Radiol Med (Torino)*. 2006;111(3):343-354. doi:10.1007/s11547-006-0033-4
22. Godoy MCB, Odisio EGLC, Truong MT, de Groot PM, Shroff GS, Erasmus JJ. Pulmonary Nodule Management in Lung Cancer Screening:

A Pictorial Review of Lung-RADS Version 1.0. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(3):353-363. doi:10.1016/j.rcl.2018.01.003

23. Kazerooni E, Austin J, Black W, et al. ACR–STR Practice Parameter for the Performance and Reporting of Lung Cancer Screening Thoracic Computed Tomography (CT): 2014 (Resolution 4)*. *J Thorac Imaging*. Published online 2014. doi:10.1097/RTI.0000000000000097
24. Predicting Malignancy Risk of Screen-Detected Lung Nodules—Mean Diameter or Volume - ScienceDirect. Accessed April 28, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086418331873>
25. Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203. doi:10.1016/j.chest.2016.10.010
26. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
27. Khan T, Usman Y, Abdo T, Chaudry F, Keddissi JI, Youness HA. Diagnosis and management of peripheral lung nodule. *Ann Transl Med*. 2019;7(15):348. doi:10.21037/atm.2019.03.59
28. Nolop K, Rhodes C, Brudin L, et al. Glucose utilization in vivo by human pulmonary neoplasms. *Cancer*. Published online 1987. doi:10.1002/1097-0142(19871201)60:11<2682::AID-CNCR2820601118>3.0.CO;2-H
29. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285(7):914-924. doi:10.1001/jama.285.7.914

30. Fletcher JW, Kymes SM, Gould M, et al. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2008;49(2):179-185. doi:10.2967/jnumed.107.044990
31. Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of Positron Emission Tomography Scanning in the Management of Lung Nodules Detected at Baseline Computed Tomography Screening. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(3):959-966. doi:10.1016/j.athoracsur.2007.04.058
32. Groheux D, Quere G, Blanc E, et al. FDG PET-CT for solitary pulmonary nodule and lung cancer: Literature review. *Diagn Interv Imaging*. 2016;97(10):1003-1017. doi:10.1016/j.diii.2016.06.020
33. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules: Part 1: Radiologic Characteristics and Imaging Modalities. *Chest*. 2013;143(3):825-839. doi:10.1378/chest.12-0960
34. Patel VK, Naik SK, Naidich DP, et al. A Practical Algorithmic Approach to the Diagnosis and Management of Solitary Pulmonary Nodules: Part 2: Pretest Probability and Algorithm. *Chest*. 2013;143(3):840-846. doi:10.1378/chest.12-1487
35. Travis WD, Brambilla E, Riely GJ. New pathologic classification of lung cancer: Relevance for clinical practice and clinical trials. *J Clin Oncol*. 2013;31(8):992-1001. doi:10.1200/JCO.2012.46.9270
36. Lung Cancer Screening Experience: A Retrospective Review of PET in 22 Non-Small Cell Lung Carcinomas Detected on Screening Chest CT in a High-Risk Population : *American Journal of Roentgenology* : Vol. 185,

No. 1 (AJR). Accessed April 29, 2022.

<https://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.185.1.01850126>

37. Yi CA, Kyung SL, Kim BT, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: Comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med*. 2006;47(3):443-450.
38. Diagnosis and Differentiation of Bronchioloalveolar Carcinoma from Adenocarcinoma with Bronchioloalveolar Components with Metabolic and Anatomic Characteristics Using PET/CT | Journal of Nuclear Medicine. Accessed April 29, 2022.
<https://jnm.snmjournals.org/content/49/10/1585>
39. Bolton RCD, Terán AKC, Giammarile F, Rubello D. El papel de la PET/TC con 18F-FDG en el establecimiento de nuevas modalidades clínicas y terapéuticas en el cáncer de pulmón. Una breve revisión. *Rev Esp Med Nucl E Imagen Mol*. 2019;38(4 (julio-agosto)):229-233.
40. MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. 2017;284(1):16.
41. Larici AR, Farchione A, Franchi P, et al. Lung nodules: size still matters. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146). doi:10.1183/16000617.0025-2017
42. Sullivan DC, Obuchowski NA, Kessler LG, et al. Metrology Standards for Quantitative Imaging Biomarkers. *Radiology*. 2015;277(3):813-825.
doi:10.1148/radiol.2015142202
43. Measures of Response: RECIST, WHO, and New Alternatives | Journal of Clinical Oncology. Accessed April 28, 2022.
<https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.5599>

44. MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005;237(2):395-400.
doi:10.1148/radiol.2372041887
45. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest Physicians. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):94S-107S. doi:10.1378/chest.07-1352
46. Results of Initial Low-Dose Computed Tomographic Screening for Lung Cancer | NEJM. Accessed April 28, 2022.
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1209120>
47. Geddes DM. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth. *Br J Dis Chest*. 1979;73(1):1-17.
48. Linear and volume measurements of pulmonary nodules at different CT dose levels - intrascan and interscan analysis. | Semantic Scholar. Accessed April 30, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Linear-and-volume-measurements-of-pulmonary-nodules-Hein-Romano/e8679d47809b3dae0e6b38fed330c5e06e2be596>
49. Ashraf H, de Hoop B, Shaker SB, et al. Lung nodule volumetry: segmentation algorithms within the same software package cannot be used interchangeably. *Eur Radiol*. 2010;20(8):1878-1885.
doi:10.1007/s00330-010-1749-z
50. A comparison of six software packages for evaluation of solid lung nodules using semi-automated volumetry: what is the minimum increase in size to detect growth in repeated CT examinations. *Diagnostic Image*

Analysis Group. Accessed April 30, 2022.

<https://www.diagnijmegen.nl/publications/hoop09/>

51. Heuvelmans MA, Walter JE, Oudkerk M. Management of baseline and new sub-solid nodules in CT lung cancer screening. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(1):1-3. doi:10.1080/17476348.2018.1398087
52. Naidich DP, Bankier AA, MacMahon H, et al. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2013;266(1):304-317. doi:10.1148/radiol.12120628
53. Chan EY, Gaur P, Ge Y, et al. Management of the Solitary Pulmonary Nodule. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(7):927-931. doi:10.5858/arpa.2016-0307-RA
54. McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med*. 2013;369(10):910-919. doi:10.1056/NEJMoa1214726
55. Transient subsolid nodules in patients with extrapulmonary malignancies: their frequency and differential features - Won Seok Choi, Chang Min Park, Yong Sub Song, Sang Min Lee, Jae Yeon Wi, Jin Mo Goo, 2015. Accessed April 30, 2022. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185114528325>
56. Clinical, pathological and thin-section CT features of persistent multiple ground-glass opacity nodules: Comparison with solitary ground-glass opacity nodule - ScienceDirect. Accessed April 30, 2022. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0169500208004224>

57. Transient Part-Solid Nodules Detected at Screening Thin-Section CT for Lung Cancer: Comparison with Persistent Part-Solid Nodules | Radiology. Accessed April 30, 2022.
<https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.09090547>
58. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Coding T Categories for Subsolid Nodules and Assessment of Tumor Size in Part-Solid Tumors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer - ScienceDirect. Accessed April 30, 2022.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1556086416303355>
59. Persistent Pure Ground-Glass Opacity Lung Nodules ≥ 10 mm in Diameter at CT Scan: Histopathologic Comparisons and Prognostic Implications - ScienceDirect. Accessed April 30, 2022.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369213606753>
60. Lung Rads | American College of Radiology. Accessed April 30, 2022.
<https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>
61. Yankelevitz DF, Yip R, Smith JP, et al. CT Screening for Lung Cancer: Nonsolid Nodules in Baseline and Annual Repeat Rounds. *Radiology*. 2015;277(2):555-564. doi:10.1148/radiol.2015142554
62. Yip R, Yankelevitz DF, Hu M, et al. Lung Cancer Deaths in the National Lung Screening Trial Attributed to Nonsolid Nodules. *Radiology*. 2016;281(2):589-596. doi:10.1148/radiol.2016152333
63. Scholten ET, de Jong PA, de Hoop B, et al. Towards a close computed tomography monitoring approach for screen detected subsolid

pulmonary nodules? *Eur Respir J*. 2015;45(3):765-773.

doi:10.1183/09031936.00005914

64. Gadgeel S, Ramalingam S, Cummings G, et al. Lung cancer in patients < 50 years of age: the experience of an academic multidisciplinary program. *Chest*. Published online 1999. doi:10.1378/CHEST.115.5.1232
65. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(1):5-29. doi:10.3322/caac.21254
66. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. | Semantic Scholar. Accessed April 30, 2022.
<https://www.semanticscholar.org/paper/Ethnic-and-racial-differences-in-the-risk-of-lung-Haiman-Stram/7bbad116ebd95bdb2064a3447f8909a431147b15>
67. Kobayashi Y, Sakao Y, Deshpande GA, et al. The association between baseline clinical-radiological characteristics and growth of pulmonary nodules with ground-glass opacity. *Lung Cancer Amst Neth*. 2014;83(1):61-66. doi:10.1016/j.lungcan.2013.10.017
68. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9760):139-146. doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8
69. Tamura M, Shimizu Y, Yamamoto T, Yoshikawa J, Hashizume Y. Predictive value of one-dimensional mean computed tomography value of ground-glass opacity on high-resolution images for the possibility of future change. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014;9(4):469-472. doi:10.1097/JTO.0000000000000117

70. The changing face of tobacco use among united states youth. NYU Scholars. Accessed April 30, 2022.
<https://nyuscholars.nyu.edu/en/publications/the-changing-face-of-tobacco-use-among-united-states-youth/fingerprints/>
71. Field R, Steck D, Smith BJ, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol*. Published online 2000. doi:10.1093/AJE/152.9.895
72. Gottlieb LS, Husen LA. Lung Cancer Among Navajo Uranium Miners. *CHEST*. 1982;81(4):449-452. doi:10.1378/chest.81.4.449
73. Lee P. Relation between exposure to asbestos and smoking jointly and the risk of lung cancer. *Occup Environ Med*. 2001;58(3):145-153. doi:10.1136/oem.58.3.145
74. Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer - PubMed. Accessed April 30, 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565949/>
75. 5-Year lung cancer screening experience: Growth curves of 18 lung cancers compared to histologic type, CT attenuation, stage, survival, and size — Mayo Clinic. Accessed April 30, 2022.
<https://mayoclinic.pure.elsevier.com/en/publications/5-year-lung-cancer-screening-experience-growth-curves-of-18-lung->
76. Horeweg N, van der Aalst CM, Thunnissen E, et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):848-854. doi:10.1164/rccm.201209-1651OC
77. Walter J, Heuvelmans M, Jong P, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT:

analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial.
2016;17(7):907-916. doi:10.1016/s1470-2045(16)30069-9

78. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening - PubMed. Accessed April 30, 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11205667/>
79. Kwak N, Park C, Lee J, et al. Lung cancer risk among patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respir Med*. Published online 2014. doi:10.1016/j.rmed.2013.11.013
80. Guida L. NEOPLASIE DEL POLMONE. Published online 2020:462.
81. Thai AA, Solomon BJ, Sequist LV, Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *Lancet Lond Engl*. 2021;398(10299):535-554. doi:10.1016/S0140-6736(21)00312-3
82. Bray F, Ferlay J, Laversanne M, et al. Cancer Incidence in Five Continents: Inclusion criteria, highlights from Volume X and the global status of cancer registration. *Int J Cancer*. 2015;137(9):2060-2071. doi:10.1002/ijc.29670
83. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2015;10(9):1240-1242. doi:10.1097/JTO.0000000000000663
84. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S. doi:10.1378/chest.12-2345

85. Sakakibara Y, Suzuki Y, Fujie T, et al. Radiopathological Features and Identification of Mycobacterial Infections in Granulomatous Nodules Resected from the Lung. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2017;93(4):264-270. doi:10.1159/000456550
86. Sim YT, Goh YG, Dempsey MF, Han S, Poon FW. PET-CT evaluation of solitary pulmonary nodules: correlation with maximum standardized uptake value and pathology. *Lung*. 2013;191(6):625-632. doi:10.1007/s00408-013-9500-6
87. Yılmaz F, Tastekin G. Sensitivity of (18)F-FDG PET in evaluation of solitary pulmonary nodules. *undefined*. Published online 2015. Accessed May 2, 2022. [https://www.semanticscholar.org/paper/Sensitivity-of-\(18\)F-FDG-PET-in-evaluation-of-Y%C4%B1lmaz-Tastekin/eb174e8351b5b1ebb2651242e1fe983e81d01b64/figure/2](https://www.semanticscholar.org/paper/Sensitivity-of-(18)F-FDG-PET-in-evaluation-of-Y%C4%B1lmaz-Tastekin/eb174e8351b5b1ebb2651242e1fe983e81d01b64/figure/2)
88. Mukhopadhyay S, Wilcox BE, Myers JL, et al. Pulmonary necrotizing granulomas of unknown cause clinical and pathologic analysis of 131 patients with completely resected nodules. *Dis Chest*. 2013;144(3):813-824. doi:10.1378/chest.12-2113
89. El-Zammar OA, Katzenstein ALA. Pathological diagnosis of granulomatous lung disease: a review. *Histopathology*. 2007;50(3):289-310. doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02546.x
90. Butler MW, Keane MP. Pulmonary sarcoidosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;48(6):386-392. doi:10.1016/j.mpmed.2020.03.011
91. Jeong YJ, Yi C, Lee K. Solitary pulmonary nodules: detection, characterization, and guidance for further diagnostic workup and treatment. *AJR Am J Roentgenol*. Published online 2007. doi:10.2214/AJR.05.2131

92. Jeong YJ, Paeng JC, Nam HY, et al. (18)F-FDG positron-emission tomography/computed tomography findings of radiographic lesions suggesting old healed tuberculosis. *J Korean Med Sci.* 2014;29(3):386-391. doi:10.3346/jkms.2014.29.3.386
93. Fukunaga H, Murakami T, Gondo T, Sugi K, Ishihara T. Sensitivity of acid-fast staining for Mycobacterium tuberculosis in formalin-fixed tissue. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(7):994-997. doi:10.1164/rccm.2111028
94. Koslow M, Young JR, Yi ES, et al. Rheumatoid pulmonary nodules: clinical and imaging features compared with malignancy. *Eur Radiol.* 2019;29(4):1684-1692. doi:10.1007/s00330-018-5755-x
95. Mikuls TR, Hughes LB, Westfall AO, et al. Cigarette smoking, disease severity and autoantibody expression in African Americans with recent-onset rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(11):1529-1534. doi:10.1136/ard.2007.082669
96. Pulmonary rheumatoid nodules: presentation, methods, diagnosis and progression in reference to 5 cases. | Semantic Scholar. Accessed May 2, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Pulmonary-rheumatoid-nodules%3A-presentation%2C-and-in-Herrero-Sarasa/4f2f7fc3e1140fe198acb1e2590b91a945170616>
97. Nyhäll-Wåhlin B, Jacobsson LTH, Petersson IF, Turesson C. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(5):601-606. doi:10.1136/ard.2005.039172
98. Matthey DL, Dawes PT, Fisher J, et al. Nodular disease in rheumatoid arthritis: association with cigarette smoking and HLA-DRB1/TNF gene interaction. *J Rheumatol.* 2002;29(11):2313-2318.

99. Krochmal R, Arias S, Yarmus L, Feller-Kopman D, Lee H. Diagnosis and management of pulmonary nodules. *Expert Rev Respir Med*. 2014;8(6):677-691. doi:10.1586/17476348.2014.948855
100. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Berg CD, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology*. 2011;258(1):243-253. doi:10.1148/radiol.10091808
101. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;160(5):330-338. doi:10.7326/M13-2771
102. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409. doi:10.1056/NEJMoa1102873
103. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group - PubMed. Accessed May 4, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7677489/>
104. Mery CM, Pappas AN, Bueno R, et al. Similar long-term survival of elderly patients with non-small cell lung cancer treated with lobectomy or wedge resection within the surveillance, epidemiology, and end results database. *Chest*. 2005;128(1):237-245. doi:10.1378/chest.128.1.237
105. Okada M. Radical sublobar resection for small-diameter lung cancers. *Thorac Surg Clin*. 2013;23(3):301-311. doi:10.1016/j.thorsurg.2013.04.003
106. Kodama K, Doi O, Higashiyama M, Yokouchi H. Intentional limited resection for selected patients with T1 N0 M0 non-small-cell lung cancer:

- a single-institution study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114(3):347-353. doi:10.1016/S0022-5223(97)70179-X
107. Okada M, Yoshikawa K, Hatta T, Tsubota N. Is segmentectomy with lymph node assessment an alternative to lobectomy for non-small cell lung cancer of 2 cm or smaller? *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):956-960; discussion 961. doi:10.1016/s0003-4975(00)02223-2
108. Krishna G, Gould MK. Minimally invasive techniques for the diagnosis of peripheral pulmonary nodules. *Curr Opin Pulm Med.* 2008;14(4):282-286. doi:10.1097/MCP.0b013e328303df1b
109. Ng YL, Patsios D, Roberts H, et al. CT-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of pulmonary nodules measuring 10 mm or less. *Clin Radiol.* 2008;63(3):272-277. doi:10.1016/j.crad.2007.09.003
110. Hur J, Lee HJ, Nam JE, et al. Diagnostic accuracy of CT fluoroscopy-guided needle aspiration biopsy of ground-glass opacity pulmonary lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;192(3):629-634. doi:10.2214/AJR.08.1366
111. Shimizu K, Ikeda N, Tsuboi M, Hirano T, Kato H. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2 cm and revealed by ground-glass opacity at CT. *Lung Cancer.* Published online 2006. doi:10.1016/J.LUNGCAN.2005.10.019
112. Sawada S, Komori E, Nogami N, Segawa Y, Shinkai T, Yamashita M. Evaluation of lesions corresponding to ground-glass opacities that were resected after computed tomography follow-up examination. *Lung Cancer Amst Neth.* 2009;65(2):176-179. doi:10.1016/j.lungcan.2008.11.013

113. Cox JE, Chiles C, McManus CM, Aquino SL, Choplin RH. Transthoracic needle aspiration biopsy: variables that affect risk of pneumothorax. *Radiology*. 1999;212(1):165-168.
doi:10.1148/radiology.212.1.r99jl33165
114. Wiener RS, Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Population-based risk for complications after transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule: an analysis of discharge records. *Ann Intern Med*. 2011;155(3):137-144. doi:10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00003
115. Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ. Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest*. 1998;114(3):704-709.
doi:10.1378/chest.114.3.704
116. Chockalingam A, Hong K. Transthoracic needle aspiration: the past, present and future. *J Thorac Dis*. 2015;7(Suppl 4):S292-299.
doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.01
117. Perlmutt LM, Johnston WW, Dunnick NR. Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR Am J Roentgenol*. 1989;152(3):451-455. doi:10.2214/ajr.152.3.451
118. Klein JS, Zarka MA. Transthoracic needle biopsy. *Radiol Clin North Am*. 2000;38(2):235-266, vii. doi:10.1016/s0033-8389(05)70161-5
119. Transbronchial needle aspiration: a systematic review on predictors of a successful aspirate - PubMed. Accessed May 5, 2022.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23817073/>
120. Mondoni M, Sotgiu G, Bonifazi M, et al. Transbronchial needle aspiration in peripheral pulmonary lesions: a systematic review and

meta-analysis. *Eur Respir J*. 2016;48(1):196-204.

doi:10.1183/13993003.00051-2016

121. Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, Baldelli S, Zuccatosta L, Gusella P. Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases. *Chest*. 1995;108(1):131-137.
doi:10.1378/chest.108.1.131
122. Trisolini R, Cancellieri A, Tinelli C, et al. Performance characteristics and predictors of yield from transbronchial needle aspiration in the diagnosis of peripheral pulmonary lesions. *Respirol Carlton Vic*. 2011;16(7):1144-1149. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02026.x
123. Leiro Fernández V, Botana Rial M, Represas Represas C, González Piñeiro A, Del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Cost-effectiveness analysis of transbronchial needle aspiration of pulmonary lesions without endobronchial affectation. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(12):448-452.
doi:10.1016/j.arbres.2012.07.002
124. Casalini AG. *Pneumologia interventistica*. Springer Milan; 2007.
doi:10.1007/978-88-470-0556-3
125. Schenk DA, Bryan CL, Bower JH, Myers DL. Transbronchial needle aspiration in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1987;92(1):83-85. doi:10.1378/chest.92.1.83
126. Wang KP, Brower R, Haponik EF, Siegelman S. Flexible transbronchial needle aspiration for staging of bronchogenic carcinoma. *Chest*. 1983;84(5):571-576. doi:10.1378/chest.84.5.571

127. Küpeli E. Conventional transbronchial needle aspiration in community practice. *J Thorac Dis.* 2015;7(Suppl 4):S256-265.
doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.54
128. Ghamande S, Rafanan A, Dweik R, Arroliga AC, Mehta AC. Role of Transbronchial Needle Aspiration in Patients Receiving Mechanical Ventilation. *CHEST.* 2002;122(3):985-989. doi:10.1378/chest.122.3.985
129. A E, Ga S, D J, undefined. Interventional pulmonary procedures: Guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest.* 2003;123(5):1693-1717. doi:10.1378/chest.123.5.1693
130. Bolliger CT, Mathur PN, Beamis JF, et al. ERS/ATS statement on interventional pulmonology. European Respiratory Society/American Thoracic Society. *Eur Respir J.* 2002;19(2):356-373.
doi:10.1183/09031936.02.00204602
131. Steinfort DP, Khor YH, Manser RL, Irving LB. Radial probe endobronchial ultrasound for the diagnosis of peripheral lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J.* 2011;37(4):902-910.
doi:10.1183/09031936.00075310
132. Mondoni M, Rinaldo RF, Carlucci P, et al. Bronchoscopic sampling techniques in the era of technological bronchoscopy. *Pulmonology.* Published online July 2, 2020:S2531-0437(20)30141-0.
doi:10.1016/j.pulmoe.2020.06.007
133. Diette GB, White P, Terry P, Jenckes M, Rosenthal D, Rubin HR. Utility of on-site cytopathology assessment for bronchoscopic evaluation of lung masses and adenopathy. *Chest.* 2000;117(4):1186-1190.
doi:10.1378/chest.117.4.1186

134. Chin R, McCain T, Lucia MA, et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am J Respir Crit Care Med*. Published online 2002. doi:10.1164/RCCM.2106153
135. Gasparini S. It is time for this “ROSE” to flower. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2005;72:129-131. doi:10.1159/000084041
136. Davenport RD. Rapid on-site evaluation of transbronchial aspirates. *Chest*. 1990;98(1):59-61. doi:10.1378/chest.98.1.59
137. Haponik E, Cappellari J, Chin R, et al. Education and experience improve transbronchial needle aspiration performance. *Am J Respir Crit Care Med*. Published online 1995. doi:10.1164/AJRCCM.151.6.7767550
138. Bonifazi M, Sediari M, Ferretti M, et al. The Role of the Pulmonologist in Rapid On-site Cytologic Evaluation of Transbronchial Needle Aspiration: A Prospective Study. *Chest*. 2014;145(1):60-65. doi:10.1378/chest.13-0756
139. Baram D, Garcia RB, Richman PS. Impact of rapid on-site cytologic evaluation during transbronchial needle aspiration. *Chest*. 2005;128(2):869-875. doi:10.1378/chest.128.2.869
140. Utility of Rapid On-Site Evaluation of Transbronchial Needle Aspirates | Semantic Scholar. Accessed May 5, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Utility-of-Rapid-On-Site-Evaluation-of-Needle-Diacon-Schuermans/b591ef198eb653f59381fbd00e00b9896aa96a77>
141. A randomized prospective trial of the utility of rapid on-site evaluation of transbronchial needle aspirate specimens. Johns Hopkins University. Accessed May 5, 2022. <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/a->

randomized-prospective-trial-of-the-utility-of-rapid-on-site-ev-
3/fingerprints/

142. Cheng G, Mahajan A, Oh S, Benzaquen S, Chen A. Endobronchial ultrasound-guided intranodal forceps biopsy (EBUS-IFB)—technical review. *J Thorac Dis.* 2019;11(9):4049-4058.
doi:10.21037/jtd.2019.08.106
143. Wang KP, Haponik EF, Britt EJ, Khouri N, Erozan Y. Transbronchial needle aspiration of peripheral pulmonary nodules. *Chest.* 1984;86(6):819-823. doi:10.1378/chest.86.6.819
144. Fischer W, Feller-Kopman D. Transbronchial needle aspiration. *Introd Bronchoscopy Second Ed.* Published online September 7, 2017:129-137. doi:10.1017/9781316084182.011
145. Asano F, Shinagawa N, Ishida T, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with ultrathin bronchoscopy. A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(3):327-333.
doi:10.1164/rccm.201211-2104OC
146. Yung RCW. Tissue diagnosis of suspected lung cancer: selecting between bronchoscopy, transthoracic needle aspiration, and resectional biopsy. *Respir Care Clin N Am.* 2003;9(1):51-76. doi:10.1016/s1078-5337(02)00083-7
147. Rivera MP, Mehta AC, American College of Chest Physicians. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007;132(3 Suppl):131S-148S.
doi:10.1378/chest.07-1357

148. Manhire A, Charig M, Clelland C, et al. Guidelines for radiologically guided lung biopsy. *Thorax*. 2003;58(11):920-936.
doi:10.1136/thorax.58.11.920
149. British Thoracic Society Bronchoscopy Guidelines Committee, a Subcommittee of Standards of Care Committee of British Thoracic Society. British Thoracic Society guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax*. 2001;56 Suppl 1:i1-21.
doi:10.1136/thorax.56.suppl_1.i1
150. Asano F, Aoe M, Ohsaki Y, et al. Deaths and complications associated with respiratory endoscopy: a survey by the Japan Society for Respiratory Endoscopy in 2010. *Respirol Carlton Vic*. 2012;17(3):478-485. doi:10.1111/j.1440-1843.2011.02123.x
151. Merritt SA, Gibbs JD, Yu KC, et al. Image-guided bronchoscopy for peripheral lung lesions: a phantom study. *Chest*. 2008;134(5):1017-1026. doi:10.1378/chest.08-0603
152. Schwarz Y, Greif J, Becker H, Ernst A, Mehta A. Lesions Using Overlaid CT Images : The First Human Study Real-Time Electromagnetic Navigation Bronchoscopy to Peripheral Lung. Published 2006. Accessed May 7, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Lesions-Using-Overlaid-CT-Images-%3A-The-First-Human-Schwarz-Greif/f0b6317290418ed651c1c468e094681ed303029a>
153. Transbronchial Diagnosis of A Pulmonary Peripheral Small Les... : Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology. Accessed May 7, 2022.
https://journals.lww.com/bronchology/Fulltext/2002/04000/Transbronchial_Diagnosis_of_A_Pulmonary_Peripheral.7.aspx

154. Tachihara M, Ishida T, Kanazawa K, et al. A virtual bronchoscopic navigation system under X-ray fluoroscopy for transbronchial diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer Amst Neth.* 2007;57(3):322-327. doi:10.1016/j.lungcan.2007.04.006
155. Ishida T, Asano F, Yamazaki K, et al. Virtual bronchoscopic navigation combined with endobronchial ultrasound to diagnose small peripheral pulmonary lesions: a randomised trial. *Thorax.* 2011;66(12):1072-1077. doi:10.1136/thx.2010.145490
156. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, et al. Factors related to diagnostic sensitivity using an ultrathin bronchoscope under CT guidance. *Chest.* 2007;131(2):549-553. doi:10.1378/chest.06-0786
157. Yamamoto S, Ueno K, Imamura F, et al. Usefulness of ultrathin bronchoscopy in diagnosis of lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* 2004;46(1):43-48. doi:10.1016/j.lungcan.2004.03.005
158. Matsuno Y, Asano F, Shindoh J, et al. CT-guided ultrathin bronchoscopy: bioptic approach and factors in predicting diagnosis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 2011;50(19):2143-2148. doi:10.2169/internalmedicine.50.5666
159. Criner G, Eberhardt R, Fernández-Bussy S, et al. Interventional Bronchoscopy: State-of-the-Art Review. *Am J Respir Crit Care Med.* Published online 2020. doi:10.1164/rccm.201907-1292SO
160. Eberhardt R, Kahn N, Gompelmann D, Herth F. LungPoint: A New Approach to Peripheral Lung Lesions. In: ; 2010. doi:10.1378/chest.10265
161. Pertzov B, Gershman E, Kassirer M, Heching M, Rosengarten D, Kramer M. USE OF LUNGVISION NAVIGATIONAL SYSTEM TO

IMPROVE DIAGNOSTIC YIELD OF PERIPHERAL LUNG NODULE BIOPSY. *Chest*. Published online 2019. doi:10.1016/j.chest.2019.08.422

162. Herth FJ, Eberhardt R, Schuhmann M. Bronchoscopy in lung cancer: navigational modalities and their clinical use. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(8):901-906. doi:10.1080/17476348.2016.1191354
163. Schwarz Y, Greif J, Becker HD, Ernst A, Mehta A. Real-time electromagnetic navigation bronchoscopy to peripheral lung lesions using overlaid CT images: the first human study. *Chest*. 2006;129(4):988-994. doi:10.1378/chest.129.4.988
164. Gex G, Pralong JA, Combescure C, Seijo L, Rochat T, Soccal PM. Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2014;87(2):165-176. doi:10.1159/000355710
165. [PDF] Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions | Semantic Scholar. Accessed May 6, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Endobronchial-ultrasound-guided-transbronchial-lung-Herth-Ernst/fcf8bce07719736cf39ebacbb40a804300738252>
166. Yamada N, Yamazaki K, Kurimoto N, et al. Factors related to diagnostic yield of transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath in small peripheral pulmonary lesions. *Chest*. 2007;132(2):603-608. doi:10.1378/chest.07-0637
167. Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, Feller-Kopman D, Herth F. Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: A

- randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(1):36-41. doi:10.1164/rccm.200612-1866OC
168. [PDF] Sequential multimodality bronchoscopic investigation of peripheral pulmonary lesions | Semantic Scholar. Accessed May 6, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Sequential-multimodality-bronchoscopic-of-pulmonary-Steinfort-Bonney/e86709a814ebbf3c497342cd1215e50ef9c02c1>
169. Tanaka M. Advances and usefulness of ultra-thin bronchofiberscopes. *Keio J Med*. 1996;45(4):296-300. doi:10.2302/kjm.45.296
170. Tanaka M, Satoh M, Kawanami O, Aihara K. A new bronchofiberscope for the study of diseases of very peripheral airways. *Chest*. 1984;85(5):590-594. doi:10.1378/chest.85.5.590
171. Clinical applications of ultrathin flexible bronchoscopes | Semantic Scholar. Accessed May 7, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Clinical-applications-of-ultrathin-flexible-Wood/56bef119bc746b4a1c4744f9ef9326e4b23e599f>
172. Endoscopic observation of peripheral airway lesions - PubMed. Accessed May 7, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3338288/>
173. Tanaka M, Kohda E, Satoh M, Yamasawa F, Kawai A. Diagnosis of peripheral lung cancer using a new type of endoscope. *Chest*. 1990;97(5):1231-1234. doi:10.1378/chest.97.5.1231
174. de Blic J, Delacourt C, Scheinmann P. Ultrathin flexible bronchoscopy in neonatal intensive care units. *Arch Dis Child*. 1991;66(12):1383-1385. doi:10.1136/adc.66.12.1383

175. Wood RE, Azizkhan RG, Lacey SR, Sidman J, Drake A. Surgical applications of ultrathin flexible bronchoscopes in infants. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1991;100(2):116-119.
doi:10.1177/000348949110000206
176. Hasegawa S, Hitomi S, Murakawa M, Mori K. Development of an ultrathin fiberscope with a built-in channel for bronchoscopy in infants. *Chest*. Published online 1996. doi:10.1378/CHEST.110.6.1543
177. Tanaka M, Takizawa H, Satoh M, Okada Y, Yamasawa F, Umeda A. Assessment of an ultrathin bronchoscope that allows cytodiagnosis of small airways. *Chest*. 1994;106(5):1443-1447.
doi:10.1378/chest.106.5.1443
178. van't Westeinde SC, Horeweg N, De Leyn P, et al. Complications following lung surgery in the Dutch–Belgian randomized lung cancer screening trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(3):420-429.
doi:10.1093/ejcts/ezs081
179. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. Increased expression of inflammatory mediators in small-airway epithelium from tobacco smokers. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000;278(5):L906-913.
doi:10.1152/ajplung.2000.278.5.L906
180. Mullins D, Livne M, Mallory GB, Kemp JS. A new technique for transbronchial biopsy in infants and small children. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(4):253-257. doi:10.1002/ppul.1950200408
181. Ultrathin Bronchoscopy as an Adjunct to Standard Bronchoscopy in the Diagnosis of Peripheral Lung Lesions | Semantic Scholar. Accessed May 7, 2022. <https://www.semanticscholar.org/paper/Ultrathin->

Bronchoscopy-as-an-Adjunct-to-Standard-in-Rooney-Wolf/5bf5a19313fea3b35a99a8da26dc431469ae57ec

182. Sehgal IS, Dhooria S, Bal A, et al. A retrospective study comparing the ultrathin versus conventional bronchoscope for performing radial endobronchial ultrasound in the evaluation of peripheral pulmonary lesions. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2019;36(2):102-107. doi:10.4103/lungindia.lungindia_115_18
183. Oki M, Saka H, Ando M, et al. Ultrathin Bronchoscopy with Multimodal Devices for Peripheral Pulmonary Lesions. A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(4):468-476. doi:10.1164/rccm.201502-0205OC
184. Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest.* 2012;142(2):385-393. doi:10.1378/chest.11-1764
185. Sumi T, Ikeda T, Sawai T, et al. Comparison of ultrathin bronchoscopy with conventional bronchoscopy for the diagnosis of peripheral lung lesions without virtual bronchial navigation. *Respir Investig.* 2020;58(5):376-380. doi:10.1016/j.resinv.2020.03.001
186. Oki M, Saka H, Kitagawa C, et al. Novel thin bronchoscope with a 1.7-mm working channel for peripheral pulmonary lesions. *Eur Respir J.* 2008;32(2):465-471. doi:10.1183/09031936.00169107
187. Oki M, Saka H, Asano F, et al. Use of an Ultrathin vs Thin Bronchoscope for Peripheral Pulmonary Lesions: A Randomized Trial. *Chest.* 2019;156(5):954-964. doi:10.1016/j.chest.2019.06.038
188. Bronchoscopy for the diagnosis of peripheral lung lesions - PubMed. Accessed May 31, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29214064/>

