Nodulo polmonare solitario e navigazione endobronchiale elettromagnetica

Solitary pulmonary nodule and electromagnetic navigation bronchoscopy

Piero Emilio Balbo *(foto)*
Filippo Patrucco*

*SCDO Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU Maggiore della Carità di Novara; * Scuola di Specializzazione in Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università degli Studi di Torino*

Riassunto

Il nodulo polmonare solitario, sempre più frequentemente riscontrato alle indagini radiologiche, continua a rappresentare una sfida diagnostica. I metodi endoscopici convenzionali non sono in grado normalmente di giungere ad una diagnosi che spesso è demandata a tecniche più invasive e gravate da una maggiore frequenza di complicanze. La navigazione endobronchiale elettromagnetica rappresenta una potenziale soluzione a questo problema, in particolar modo se associata all'uso degli ultrasuoni. Questa review si propone l'obbiettivo di passare in rassegna i maggiori contributi della letteratura sul tema e di evidenziare i pregi ed i limiti della navigazione endobronchiale elettromagnetica, proponendo inoltre un possibile percorso diagnostico nella pratica clinica di tutti i giorni.

Summary

The solitary pulmonary nodule, more and more frequently found in radiological imaging, is a very common clinical problem and a diagnostic challenge. Conventional endoscopic tools are not usually able to reach a definitive diagnosis that is often delegated to other more invasive techniques with a high risk of complications. Electromagnetic navigation bronchoscopy can represent a potential solution to this problem, especially when it is used in combination with endobronchial ultrasounds. This review analyses the most important contributions of literature and highlights strengths and weaknesses of endobronchial electromagnetic navigation bronchoscopy; a possible diagnostic flow-chart for the everyday clinical practice is suggested.

Parole chiave
Nodulo polmonare solitario • Navigazione endobronchiale elettromagnetica

Key words
Solitary pulmonary nodule • Electromagnetic navigation bronchoscopy

Ricevuto il 27-7-2014.
Accettato il 18-11-2014.

Introduzione

Il riscontro di un nodulo polmonare solitario (SPN) avviene di solito incidentalmente durante l'esecuzione di una radiografia o di una TC del torace [1]. Sono stati condotti molti studi atti a valutare caratteristiche cliniche e radiologiche al fine di definire la probabilità che il nodulo sia di natura benigna o maligna ma nessuno di questi è stato in grado di fornire un pattern clinico-morfologico che indirizzi, con elevata sensibilità e specificità verso la benignità o la malignità della lesione considerata. Dai risultati del National Lung Screening Trial (NLST) è emerso che il 39,1% dei partecipanti presentavano alle immagini RX o TC un SPN di diametro ≥ 4 mm ma che in ultima analisi solo l'1% era riconducibile a una patologia neoplastica maligna [1]. La gestione ottimale di un SPN dovrebbe quindi garantire la resezione chirurgica di tutti i noduli di natura maligna aggredibili, e di evitare un trattamento chirurgico inutile per le lesioni benigne. A fronte di un notevole sviluppo tecnologico sia di imaging radiologico che di strumentazione utilizzata nell'iter diagnostico, non esistono linee guida evidence-based, globalmente accettate, che indirizzino verso una gestione uniforme dell'approccio al SPN [1].

La gestione ottimale di un SPN dovrebbe garantire la resezione chirurgica di tutti i noduli di natura maligna aggredibili e di evitare un trattamento chirurgico inutile per le lesioni benigne.

Numerosi fattori devono essere attentamente valutati per poter pianificare la migliore strategia diagnostica: tra questi le dimensioni, la localizzazione della lesione, la presenza di comorbilità come insufficienza respiratoria, di enfisema e la probabilità pretest che si tratti di una neoplasia maligna.

Piero Emilio Balbo
SCDO Malattie dell'Apparato Respiratorio, AOU Maggiore della Carità di Novara
corso Giuseppe Mazzini, 18
28100 Novara
pieroemilio.balbo@maggioreosp.novara.it

Il clinico ed il chirurgo possono avvalersi di un ventaglio strumentale assai vasto, tale da potersi adattare alle caratteristiche sia del paziente che della lesione da indagare.

Numerose innovazioni sono state introdotte soprattutto nella pratica broncoscopica, potendo raggiungere lesioni che fino a pochi anni fa erano aggredibili soltanto chirurgicamente.

Numerose innovazioni sono state introdotte soprattutto nella pratica broncoscopica, potendo raggiungere lesioni che fino a pochi anni fa erano aggredibili soltanto chirurgicamente. Trova spazio in questo campo la Navigazione Endobronchiale Elettromagnetica (EMN), la quale permette la visualizzazione virtuale della lesione in tempo reale, senza l'ausilio fluoroscopico, guidando il broncoscopio e quindi gli strumenti bioptici fino a lesioni periferiche.

La Navigazione Endobronchiale Elettromagnetica (EMN) permette la visualizzazione virtuale della lesione in tempo reale, senza l'ausilio fluoroscopico, guidando il broncoscopio e quindi gli strumenti bioptici fino a lesioni periferiche.

Le recenti linee guida ACCP [2] prevedono il ruolo dell'indagine endoscopica per il campionamento di lesioni periferiche che presentano elevata probabilità pre-test di neoplasia maligna. Nelle indagini broncoscopiche convenzionali il fattore che influenza principalmente la resa diagnostica è la dimensione della lesione: diametri inferiori a 2 cm sono associati a sensibilità diagnostiche pari a circa il 34%, mentre per lesioni con diametro superiore ai 2 cm si raggiunge anche il 63% [2 3]. Sempre nelle linee guida ACCP, tra i vari sistemi di campionamento citati compare per la prima volta la navigazione endobronchiale elettromagnetica, il cui utilizzo è però da limitarsi a quei casi in cui le lesioni siano difficilmente campionabili con le tecniche convenzionali e comunque solo nelle mani di un operatore esperto. L'associazione alla EMN di ulteriori strumenti, come gli ultrasuoni endobronchiali (EBUS), la valutazione citomorfologica sul posto (ROSE), la selezione di pazienti con caratteristiche sempre più elitarie, ha permesso un ulteriore incremento della resa diagnostica.

Nodulo polmonare solitario

Il nodulo polmonare solitario è un'opacità piccola, focale e rotondeggiante che può presentarsi singolarmente o in forma multipla. Sono comunque definiti come singoli quando sono ben circoscritti, circondati da parenchima polmonare areato, con diametro minore di 3 centimetri, non associati ad aree di atelettasia, ingrandimento ilare o versamento pleurico [1 4]. Lesioni con diametro maggiore di 3 centimetri sono chiamate masse polmonari e dovrebbero essere considerate come neoplasie polmonari fino a prova contraria.

Le recenti linee guida ACCP distinguono ulteriormente i SPNs sulla scorta del diametro. Noduli con diametro ≤ 8 mm presentano scarse probabilità di essere maligni; sulla base delle caratteristiche radiologiche, come il diametro e la densità è stato definito un programma di sorveglianza tramite TC, il cui intervallo tra le TC di controllo è tanto più ravvicinato quanto più i noduli sono disomogenei o di diametro maggiore [2].

Per noduli solidi che presentano un diametro > di 8 mm, la valutazione prevede una preliminare stima della probabilità che si tratti di una neoplasia. Successivamente, la lesione deve essere ulteriormente caratterizzata tramite TC e PET. Il modello di valutazione della probabilità pre-test più validato in letteratura è quello proposto dalla Mayo Clinic [5]. Pazienti che presentano una probabilità bassa o moderata per neoplasia maligna dovrebbero essere sottoposti ad imaging funzionale (preferibilmente PET) per caratterizzare il nodulo. Nel caso di probabilità elevata la PET è indicata solo per la stadiazione del SPN e non per la sua caratterizzazione [2]. Una volta eseguite le indagini di imaging, le alternative diagnostiche sono quella chirurgica, la biopsia non chirurgica e la sorveglianza con TC seriate. Ciascuna di queste presenta vantaggi e svantaggi che devono essere considerati nella valutazione complessiva e spiegati dettagliatamente al paziente, il quale può esprimere eventuali preferenze. L'opzione chirurgica è il gold standard diagnostico ed anche terapeutico per lesioni neoplastiche ma anche le lesioni benigne possono essere diagnosticate per questa via. Le biopsie non chirurgiche sono meno invasive ma anche gravate da una minore resa diagnostica. La sorveglianza con TC evita che lesioni benigne vengano asportate ma ritarda la diagnosi in caso di cancro. L'approccio con TC seriate viene quindi consigliato nel caso in cui la probabilità pre-test sia molto bassa, oppure bassa ma con imaging funzionale che indica una probabilità molto bassa, oppure in caso di agobiopsia non diagnostica e nodulo non ipermetabolico, infine nel caso in cui il paziente preferisca un approccio meno aggressivo [2]. Le linee guida prevedono un approccio diagnostico non chirurgico se: la probabilità pre-test ed i risultati dell'imaging sono discordanti, se la probabilità per cancro è bassa o moderata, nel caso in cui la diagnosi di una patologia benigna preveda uno specifico trattamento, oppure se il paziente desideri la diagnosi di un'eventuale neoplasia maligna prima di essere sottoposto ad intervento chirurgico, specialmente nel caso in cui il rischio chirurgico sia alto [2]. Per completare il quadro, è indicata la diagnosi per via chirurgica se: la probabilità pre-test per cancro è alta, in caso di noduli ipermetabolici alla PET, quando la biopsia non chirurgica è sospetta per lesione neoplastica o quando il paziente preferisca un approccio chirurgico [2].

Nel caso di noduli non solidi o in parte solidi (in base

alla componente di ground glass rispetto alla parte solida) la prevalenza di lesioni pre-maligne o maligne è alta e comunque risulta essere correlata alle caratteristiche di densità e alle dimensioni [6]. Lesioni < 10 mm, completamente ground glass raramente sono adenocarcinomi invasivi, mentre in caso di diametro > 10 mm la probabilità sale al 50%. Le linee guida consigliano management differenti in base alle caratteristiche sopracitate.

Per noduli ground glass ≤ 5 mm di diametro non sono consigliate ulteriori indagini. Nel caso in cui il diametro sia > 5 mm allora è raccomandata l'esecuzione di una TC torace all'anno per almeno 3 anni [2].

Per noduli nel cui contesto compaiono sia aree di ground glass che solide: se il diametro è ≤ a 8 mm è utile eseguire un programma di follow up con TC seriate a 3, 12 e 24 mesi; nel caso in cui il diametro sia > di 8 mm è consigliata la ripetizione di una TC a distanza di 3 mesi, seguita da ulteriori indagini di imaging funzionale e di campionamento [2].

Tecniche diagnostiche endoscopiche

Nella diagnostica del nodulo polmonare solitario si utilizzano diverse modalità endoscopiche; per una loro trattazione si rimanda ai rispettivi lavori presenti in letteratura [7-12].

EMN: descrizione della tecnica

Il sistema di Navigazione Endobronchiale Elettromagnetica superDimension (inReach System, superDimension Ltd, Minneapolis, Minnesota) è una tecnologia che è stata introdotta nel campo della diagnostica broncoscopica sull'uomo nel 2005 da Becker [14].

Il sistema di Navigazione Endobronchiale Elettromagnetica superDimension è una tecnologia che è stata introdotta nel campo della diagnostica broncoscopica sull'uomo nel 2005.

Quattro sono i componenti fondamentali: un software di pianificazione iLogic che elabora una broncoscopia virtuale; una "location board" ossia una tavola che emette onde elettromagnetiche a bassa intensità; un canale guida ("extended working channel"); un sensore con estremità distale inclinabile mediante una ghiera a 8 direzioni che permette l'incannulamento selettivo dei bronchi (Figure 1 e 2).

Pianificazione

Le immagini TC devono essere acquisite con precisi parametri affinché possano essere correttamente elaborate dal software, il quale riproduce le immagini in

Figura 1. Sistema di navigazione endobronchiale elettromagnetica (EMN). Il supporto è costituito dal case del computer dedicato e dallo schermo sul quale sono visibili le immagini relative alla ricostruzione della navigazione endobronchiale. Per gentile concessione di superDimension - Covidien Deutschland GmbH.

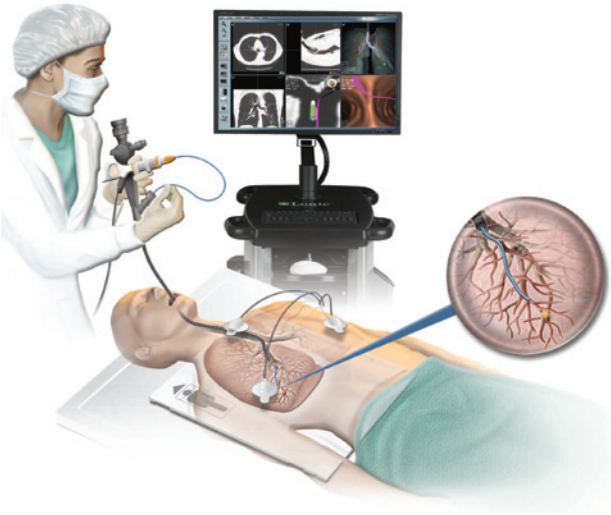

Figura 2. Strumentazione EMN: il paziente viene posizionato sulla *location board* e gli vengono applicati tre sensori sulla parete toracica. L'endoscopista esegue la procedura, direzionando il sensore grazie alla ghiera, verificando il corretto percorso e posizionamento sullo schermo del computer dedicato. Per gentile concessione di superDimension - Covidien Deutschland GmbH.

Figura 3. Esempio di schermata di visualizzazione della procedura di EMN. Si possono osservare i tre riquadri con le immagini TC del torace relative alle tre sezioni assiale, longitudinale e coronale. Nelle quattro immagini e nel riquadro superiore destro è visibile in viola il sentiero che il sensore deve percorrere per raggiungere il target. Nel riquadro in basso a destra in arancione è invece visualizzabile il mirino, ossia la distanza e l'orientamento ai quali il target, rappresentato da una sfera verde, si trova rispetto al sensore. Per gentile concessione di superDimension - Covidien Deutschland GmbH.

un formato multiplanare. Sullo schermo del computer dedicato sono presenti quattro aree che mostrano le immagini TC nelle sezioni assiale, coronale, sagittale e nella ricostruzione endobronchiale 3D. È possibile anche modificare contrasto, luminosità, variare le finestre di visualizzazione e fare delle misure delle immagini. In questo modo è possibile navigare all'interno dell'albero tracheobronchiale e ogni modificazione della posizione si trasmette alle tre proiezioni TC così che la posizione del tip del broncoscopio virtuale sia aggiornata in tempo reale.

Vengono poi posizionati da sei a sette punti di registrazione, solitamente in corrispondenza della carena principale e delle secondarie, e uno in corrispondenza della lesione da campionare; questi marker virtuali verranno poi correlati a quelli anatomici corrispondenti.

Una volta completata questa fase, il software mappa il sentiero che conduce alla lesione, identificandolo con una scia colorata passante in prossimità dell'ostio di accesso dei bronchi che conducono al target. La visualizzazione in contemporanea delle indicazioni sui 3 assi e sulla ricostruzione virtuale permette all'operatore di seguire con più precisione il percorso indicato.

Registrazione

Consiste, durante l'esecuzione dell'esame broncoscopico, nel marcare con il tip del sensore gli stessi punti sugli speroni tracheobronchiali precedentemente individuati durante la fase di pianificazione. Tale procedura consente di ricavare la concordanza fra il mondo virtuale ed il mondo reale così come evidenziato all'esame endoscopico. Il grado di discordanza tra i marker posizionati nella fase di pianificazione ed i punti di riferimento acquisiti sul paziente prende il nome di AFTRE (*average fiducial target registration error*); questo fattore dovrebbe essere preferibilmente inferiore ai 4 mm. Negli ultimi aggiornamenti del sistema iLogic, la registrazione avviene automaticamente nel momento stesso in cui il sensore viene spinto sequenzialmente nei due emistemi.

Navigazione

Seguendo il sentiero selezionato si guida il sensore prima sotto controllo endoscopico diretto poi, quando la punta del broncoscopio raggiunge la *wedge position*, lo si spinge nel bronco segmentario corrispondente grazie alle immagini tomografiche proiettate sui tre piani dello spazio fino in prossimità del/i target/s, ad una distanza preferibilmente inferiore ai 10 mm. Il corretto orientamento della sonda attraverso le diramazioni bronchiali avviene grazie alla ghiera, che permette alla sonda di seguire il sentiero visualizzato sullo schermo del computer. Una volta raggiunta la lesione, o le sue immediate prossimità, si rimuove il sensore lasciando in situ il catetere che lo contiene. In questo modo si ha a disposizione una via di acces-

so alla lesione attraverso la quale si praticano i campionamenti con differenti accessori. Questi possono essere usati sia singolarmente che in maniera complementare (brush, ago, pinza, catetere di suzione e BAL) (Figura 3).

Primo studio e gli albori della navigazione endobronchiale elettromagnetica

Il primo studio condotto su modello animale risale al 2003 [15]. Gli autori predisposero 10 lesioni metalliche create artificialmente in 4 modelli suini; i target venivano posizionati per via transtoracica a livello del terzo distale del parenchima polmonare e il loro corretto posizionamento veniva verificato grazie ad una TC ad alta e bassa risoluzione. A distanza di una settimana veniva condotta la procedura di navigazione; gli animali venivano sedati ed intubati. Il corretto posizionamento del sensore veniva verificato grazie all'utilizzo del fluoroscopio. Una volta confermato il corretto posizionamento, il catetere guida veniva bloccato grazie all'apposito sistema di ancoraggio, e venivano introdotti, in modo non randomizzato, gli strumenti di campionamento: pinze, brush ed ago sottile. Anche la correttezza della procedura di campionamento veniva verificata sotto guida fluoroscopica.

I risultati ottenuti dimostravano che: non vi era differenza significativa in termini di AFTRE tra l'utilizzo di immagini ad alta o a bassa risoluzione; tutte le lesioni erano state raggiunte, anche quando l'angolo tra lesione e catetere era di 180°, senza mai causare l'inginocchiamento dello stesso dopo la rimozione dello strumento di campionamento; non si verificavano casi di dislocazione del catetere guida né complicanze peri-procedurali, ad eccezione del dislocamento di un target, avvenuto però nella fase precedente a quella di registrazione. Data la natura metallica dei target non era stato però possibile campionare direttamente il tessuto bensì gli autori si erano limitati a prelevare il tessuto circostante.

Gli autori dimostravano così che la riduzione da 7 a 5 punti di registazione anatomici garantivano comunque un ridotto AFTRE; venivano quindi poste le basi per una sperimentazione sull'uomo e veniva già intravista la possibilità di sfruttare il sistema di navigazione endobronchiale per altri scopi non diagnostici.

Il primo studio sull'uomo viene invece pubblicato dallo stesso gruppo nel 2005 [14]. Venivano arruolati 30 soggetti portatori di noduli, masse e altre lesioni polmonari; in 5 casi si riscontravano difficoltà tecniche nel raggiungere la lesione (ed esempio, AFTRE elevato, numero insufficiente di markers endobrochia-

Tabella I. Navigazione endobronchiale elettromagnetica: dati di letteratura.

Studio	N. lesioni campionate	Dimensione media delle lesioni (in mm)	Sedazione	Strumenti di campionamento	Tecniche ancillari	Resa diagnostica	Accuratezza diagnostica	N. complicanze maggiori
• Becker et al. [14]	29	38,9	AG	Pinze, brush, curette	EBUS, fluoroscopia	69,0%	69,0%	1
• Gildea et al. [16]	60	22,8	Se	Pinze, brush, BAL, TBNA	Fluoroscopia	57,1%	61,1%	2
• Makris et al. [17]	40	23,5	AG	Pinze	No	62,5%	64,1%	3
• Eberhardt et al. [18]	92	28	AG/Se	Pinze, brush, BAL, TBNA	No	55,9%	68,5%	2
• Eberhardt et al. [13]	39	28	AG/Se	Pinze	No	59,0%	59,0%	2
• Eberhardt et al. [13]	40	24	AG/Se	Pinze	EBUS	87,5%	87,5%	3
• Bertoletti et al. [19]	53	31,2	Se	Pinze, brush	No	61,1%	80,8%	2
• Eberhardt et al. [20]	55	23,3	AG	Pinze, catetere di suzione	No	69,1%	75,5%	3
• Seijo et al. [21]	51	25	Se	Pinze, TBNA	ROSE	66,7%	68,0%	o
• Balbo et al. [22]	41	23,5	AG/Se	Pinze, brush, BAL, TBNA	ROSE	70,7%	76,3%	o
• Gex et al. [23]	1033	25	AG/SG	Pinze, brush, BAL, TBNA, catetere di suzione	ROSE, EBUS, fluoroscopia	64,9%	73,9%	32

AG: anestesia generale, Se: *conscious sedation*, BAL: lavaggio bronchioloalveolare, TBNA: *transbronchial needle aspiration*, EBUS: *endobronchial ultrasound*, ROSE: *rapid on site evaluation*

li, distorsione anatomica dell'albero tracheobronchiale). Nell'86% dei casi il corretto posizionamento della sonda era confermato introducendo una sonda EBUS radiale. L'EMN permetteva di ottenere la diagnosi in 20 pazienti (69%). Veniva riportato un solo caso di pneumotorace, e 3 di sanguinamento, autolimitantesi. Si concludeva quindi che il sistema di navigazione rappresentava una strumento utile nella diagnostica di lesioni periferiche, sicuro, e che avrebbe permesso un minore ricorso a tecniche più invasive.

Dati di letteratura

A seguito del primo studio pilota, negli anni successivi sono stati condotti numerosi altri studi, prospettici e retrospettivi, volti a studiare sia le caratteristiche del sistema di navigazione, sia la strumentazione complementare da utilizzare. La numerosità campionaria, le caratteristiche delle lesioni, gli strumenti di campionamento utilizzati, le complicanze e i risultati ottenuti nei principali studi presenti in letteratura sono sintetizzati nella Tabella I [13 14 16-23].

L'EMN raggiunge con successo il 97,6% delle lesioni, ottenendo però una diagnosi solo nel 64,9% dei casi.

Gex et al. nel 2013 hanno pubblicato una review e meta analisi, chiarendo alcuni dati statistici riguardanti l'EMN [23]. Sono stati inclusi i 15 maggiori studi presenti in letteratura per un totale di 1.033 noduli e masse polmonari; i risultati ottenuti dagli autori erano quindi i seguenti: l'EMN raggiunge con successo il 97,6% delle lesioni, ottenendo però una diagnosi solo nel 64,9% dei casi. L'accuratezza diagnostica si attesta al 73,9% con una sensibilità per lesione maligna pari al 71,1%; l'EMN però non può escludere la presenza di una neoplasia in caso di campione negativo per cellule neoplastiche poiché il valore predittivo negativo è del 52,1%.

L'accuratezza diagnostica si attesta al 73,9% con una sensibilità per lesione maligna pari al 71,1%.

Gli autori hanno identificato alcune variabili capaci di influenzare la resa diagnostica: localizzazione delle lesioni ai lobi superiori e medio, dimensioni, basso AFTRE, presenza di un bronchus sign alla TC, utilizzo combinato di sonda ecografica o di catetere di suzione. Migliori risultati si sono ottenuti anche con il supporto di un citopatologo sul posto e in esami eseguiti in anestesia generale. Gli autori quindi concludono che il sistema di navigazione è sicuro e che la resa diagnostica appare sovrapponibile a quella di altri sistemi di guida, ma sottolineano che ulteriori studi prospettici devono essere eseguiti per chiarire il ruolo delle variabili sopracitate nella resa diagnostica.

Fattori determinanti la resa diagnostica

Localizzazione delle lesioni ai lobi inferiori

Due sono gli studi che hanno dimostrato che lesioni localizzate ai lobi inferiori sono correlate ad una minore resa diagnostica [13 22]. I lobi inferiori sono maggiormente sottoposti alle escursioni diaframmatiche durante la respirazione, quindi la corrispondenza tra le immagini TC acquisite durante la fase di pianificazione e la reale posizione delle lesioni durante l'esame endoscopico spesso non corrispondono. Questo anche perché le immagini TC sono acquisite in inspirazione profonda, a capacità polmonare totale; la stessa manovra, durante l'esecuzione della navigazione, non è facilmente riproducibile, né in un paziente durante blanda sedazione, né in un paziente completamente anestetizzato.

Dimensioni

Un unico studio ha dimostrato che la resa diagnostica è migliore per lesioni di maggiori dimensioni [21]. In particolare, le lesioni diagnosticate avevano un diametro mediano di 2,6 cm a fronte di 1,9 cm delle lesioni non caratterizzate. La maggior parte degli studi viceversa dimostrerebbe che l'accuratezza diagnostica è indipendente dalle dimensioni delle lesioni [23].

Bronchus sign

Con il termine di *bronchus sign* si definisce un bronco che, alle immagini TC, afferisce direttamente alla lesione oppure è presente nel contesto della lesione stessa. Già nel 1988 si dimostrò che il *bronchus sign* era correlato ad una maggiore possibilità di raggiungere, campionare e diagnosticare noduli polmonari solitari durante la broncoscopia convenzionale [24]; questi dati vennero successivamente confermati, ottenendo rese diagnostiche fino all'82% [25]. Due sono gli studi che hanno dimostrato che, anche in EMN, il *bronchus sign* è un fattore determinante la resa diagnostica [21 22], raggiungendo anche il 79% di diagnosi nelle lesioni campionate. Lo studio condotto da Seijo ha dimostrato che le lesioni diagnosticate avevano un diametro maggiore (seppure con una limitata significatività statistica), ma l'analisi multivariata dimostrava che solo il *bronchus sign* era predittore di una migliore resa diagnostica.

Particolare attenzione va data ai rapporti che il bronco ha con la lesione perché nel caso di bronchi tangenti le lesioni, o non chiaramente tributari, la direzione di pinze o di aghi segue quella della via aerea omettendo quindi di campionare direttamente la lesione.

Questa considerazione è molto importante poiché il sistema di navigazione ci indica quando il sensore è posizionato in prossimità del centro della lesione identificata come target, ma non ci rivela i diretti rapporti con

la lesione stessa. Per ovviare a questo problema, l'utilizzo della sonda ad ultrasuoni permetterebbe di definire meglio i rapporti tra bronco e lesione, garantendo un migliore campionamento. In uno studio giapponese si è dimostrato che, usando la sonda EBUS radiale, la resa diagnostica dei noduli periferici raggiungeva l'88% se il bronco era direttamente afferente la lesione, mentre scendeva al 61% se era tangente [26]. Ciononostante, nessuno studio che prevedeva l'utilizzo combinato EBUS ed EMN ha dimostrato che la presenza di un *bronchus sign* è un elemento statisticamente significativo per la resa diagnostica.

AFTRE

Un unico studio ha dimostrato che se l'AFTRE era superiore a 4 mm la resa diagnostica era minore [17]. Gli autori affermano che la presenza di un AFTRE è un limite intrinseco della metodica e quindi inevitabile, così come il sistema di navigazione non è un sistema in real time in quanto le immagini TC vengono acquisite precedentemente.

Utilizzo dell'EBUS per la visualizzazione diretta della lesione

L'utilizzo degli ultrasuoni in periferia nel campionamento di SPNs permette di incrementare la resa diagnostica fino a circa l'80%. Gli ultrasuoni permettono all'operatore, quando la sonda è in prossimità della lesione opportunamente studiata alla TC, di avere un riscontro diretto del target prima del suo campionamento; la mancanza tuttavia di un sistema di guida non consente di raggiungere sempre la lesione. L'integrazione dell'EBUS all'EMN ovvia ai limiti intrinseci delle due metodiche. Eberhardt et al. [13] hanno dimostrato che il campionamento guidato da EMN ed EBUS è migliore (88%) rispetto all'utilizzo di EMN o EBUS da soli (59% e 69% rispettivamente). Sempre il gruppo di studio dell'Università di Heidelberg ha dimostrato che la possibilità di verificare il corretto posizionamento della sonda EMN con l'EBUS permetteva di raggiungere e campionare correttamente fino al 93% delle lesioni. L'utilizzo dell'EBUS in questo caso, come spiegato dagli autori, era però limitato allo studio di due differenti strumenti di campionamento [8].

Utilizzo del catetere di suzione nel campionamento

Nonostante sia ampiamente dimostrato in letteratura che, nel campionamento delle lesioni neoplastiche la migliore resa diagnostica si ottiene con l'utilizzo dell'agobiopsia con ago sottile [27 28], un solo studio ha confrontato la resa diagnostica di due strumenti di campionamento diversi durante EMN [20]; in particolare ha dimostrato che l'utilizzo del catetere di suzione porta a rese diagnostiche migliori rispetto all'uso delle pinze (rispettivamente 90% e 55%). In questo studio le lesioni non sono state campionate tramite ago e quindi non esiste un vero confronto con la metodica di campionamento più largamente utilizzata; oltretutto le lesioni campionate sono state raggiunte grazie all'uso combinato di EMN e EBUS.

Altri fattori

Come ben descritto nella recente review pubblicata da Gex et al. [23], altri fattori influiscono sulla resa diagnostica in modo significativo: l'esecuzione delle procedure in anestesia generale è correlata ad una migliore resa diagnostica se confrontata alle procedure eseguite durante una blanda sedazione (69,2 *vs.* 57,5%); un altro fattore che incrementa la resa diagnostica di fronte a lesioni neoplastiche è la possibilità di eseguire le procedure in presenza di un citopatologo esperto, il quale analizza immediatamente il campione e guida l'operatore nel campionamento (80,2 *vs.* 66,3%). Viene infine dimostrato che l'elevata prevalenza di lesioni neoplastiche maligne è prevedibilmente associata ad un basso valore predittivo negativo per cancro ma è anche correlata ad una migliore resa diagnostica.

Confronto con altre tecniche di prelievo

Oltre all'agobiopsia transtoracica (TTNA), discussa di seguito, una delle metodiche di guida al campionamento più diffuse in Italia è la fluoroscopia. Essa permette, grazie all'arco a "C", di visualizzare la posizione dello strumento di campionamento in proiezioni multiplanari. La sua resa diagnostica è variabile e dipende dalle dimensioni della lesione, attestandosi al 23% per noduli inferiori ai 2 cm, e fino al 40% per quelli compresi fra i 2,1 e 2,5 cm; in quest'ultimo caso, se le lesioni sono localizzate in periferia, la resa diagnostica scende al 30% [29]. Un trial prospettico randomizzato recentemente pubblicato da Roth et al. [30], in cui l'approccio alle lesioni veniva randomizzato tra FBS fluoroguidata ed EBUS + fluoroscopia, ha dimostrato che la resa diagnostica di lesioni indagate con il solo ausilio del fluoroscopio era maggiore se si campionavano lesioni di diametro < 3 cm (31 *vs.* 11%).

Nel 2012 Wang Memoli et al. [31] hanno pubblicato una meta-analisi per valutare quale fosse la resa diagnostica dei vari sistemi di guida al campionamento di noduli e masse polmonari; sono stati inclusi 39 studi, condotti tra il 2002 e il 2010, comprendenti più di 3000 lesioni campionate. I sistemi di guida analizzati sono stati: EMN, EBUS con sonda radiale, *guide sheat*, broncoscopio ultrasottile e broncoscopia virtuale (VB) [32 33].

L'uso di *guide sheat* è correlato alla migliore resa diagnostica che si assesta al 73,2%, anche se di poco superiore rispetto alla VB, all'EBUS e all'utilizzo di broncoscopio ultrasottile (rispettivamente 72, 71,1 e 70%); minore invece era riportato il valore per l'EMN, che si attestava al 67% [31].

Gli autori hanno anche proposto un'interessante stratificazione della resa diagnostica totale sulla base del diametro delle lesioni; in particolare, hanno concluso che vi è una differenza statisticamente significativa nella resa diagnostica di lesioni con diametro ≤ 20 mm rispetto a quelle > 20 mm (60,9 *vs.* 80,5%).

La TTNA è considerata tutt'ora la metodica di riferimento per il campionamento di SPN, con una resa diagnostica che si attesta in letteratura tra il 76 e il 93%. Tuttavia, anche questa metodica risulta essere influenzata da alcuni fattori, tra i quali vanno ricordati le dimensioni della lesione e dell'ago, il numero di passaggi di campionamento, la presenza di un citopatologo sul posto, la localizzazione della lesione [2 31 34 35]. La migliore resa diagnostica va però controbilanciata da un elevato numero di pneumotoraci iatrogeni (circa al 25% dei casi dei quali solo circa il 5% richiede il posizionamento di un drenaggio pleurico) di gran lunga superiore rispetto a quello osservato con i sistemi di navigazione analizzati [31 32].

Gli autori hanno quindi concluso che la resa diagnostica totale dei sistemi di navigazione si attestava al 70%, più bassa rispetto alla TTNA, ma con un minore numero di complicanze maggiori. Non ci sono state chiare evidenze che i metodi di navigazione fossero superiori alla TTNA ma questi potevano incrementare la resa diagnostica di una broncoscopia.

Profilo di sicurezza

Grazie alla recente meta analisi di Gex et al. [23], si è potuto fare chiarezza sulla reale frequenza di effetti collaterali e complicanze peri-procedurali. Su un totale di 1.033 procedure si sono riscontrati solo 32 pneumotoraci, pari al 3,1% del totale, dei quali solo 17 hanno richiesto un drenaggio pleurico. Tra gli altri effetti collaterali riportati in letteratura, gli unici degni di nota sono stati 9 casi di sanguinamento minore, risoltosi spontaneamente, e alcuni casi di insufficienza respiratoria ipercapnica (probabilmente correlati alla procedura di sedazione). Come già detto precedentemente, la TTNA presenta invece un profilo di sicurezza minore poiché in letteratura è riportata una mediana di pneumotoraci pari al 26,5% (dei quali il 5% richiede un drenaggio pleurico) e di emottisi del 12%. Confrontando quindi questi due dati, l'EMN risulta essere una valida alternativa alla TTNA, in termini di sicurezza, in quei pazienti non operabili che presentano un elevato rischio di pneumotorace [23].

Poche sono le controindicazioni fornite dalla casa produttrice all'uso dell'EMN e tra queste una presenta un'importante rilevanza sul piano clinico. In tutto il mondo sta aumentando il numero di pazienti affetti da cardiomiopatie severe e con *devices* cardiaci impiantabili e, fino all'85% dei pazienti portatori di pacemaker presenta una o più importanti comorbilità, tra le quali SPN e pertanto, la ricerca di sistemi di diagnosi meno invasivi e gravati da minori rischi risulta essere sempre più opportuna [36]. L'EMN era considerata una controindicazione relativa nei pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori impiantabili. La potenziale controindicazione era legata alla possibilità che il campo elettromagnetico potesse interferire con il corretto funzionamento di PM ed ICD; in letteratura sono riportati casi in cui campi elettromagnetici hanno causato il malfunzionamento di questi *devices* [37]. Ciononostante, il campo elettromagnetico generato dalla tavola del sistema EMN ha bassissima intensità, più precisamente minore a 0,0001 T, approssimativamente pari a quella generata dalla gravità terrestre. Uno studio in vitro ha infatti dimostrato che pacemaker e defibrillatori sottoposti al campo elettromagnetico generato dall'EMN non presentavano alcuna disfunzione [38]. Successivamente alcuni autori hanno studiato l'utilizzo dell'EMN in vivo, in pazienti portatori di *devices* cardiaci impiantabili [39 40]. Tutti i pazienti sono stati monitorati durante la procedura. Non è stata riportata nessuna anomalia di funzionamento né i pazienti hanno riferito alcun sintomo di rilievo, inoltre tutti i *devices* hanno funzionato correttamente correggendo gli episodi di fibrillazione ventricolare indotta. Gli autori hanno quindi concluso che l'EMN è una procedura sicura anche in pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori impiantabili e che non è necessaria una riprogrammazione del *device* cardiaco.

L'EMN è una procedura sicura anche in pazienti portatori di pacemaker e defibrillatori impiantabili che non rende necessaria una riprogrammazione del device cardiaco.

Nonostante le rassicurazioni dei dati di letteratura, si consiglia un accurato monitoraggio dei parametri cardiologici durante e dopo la procedura.

Costi

Al momento non esistono studi di costo-efficacia relativi alle indagini di noduli polmonari solitari la cui caratterizzazione sia demandata in prima battuta all'EMN. Indubbiamente il costo dell'intera strumentazione (ca 200 mila euro) e del singolo catetere di navigazione (ca 1500 euro) sono di gran lunga più elevati rispetto al costo della TTNA e delle altre metodiche di prelievo endoscopico, nei confronti delle quali però è opportuno considerare la resa diagnostica e le eventuali complicanze. Per rendere la procedura *cost-effective* l'EMN infatti dovrebbe essere effettuata su pazienti difficili e/o a rischio di complicanze, o su quelli nei quali una bassa o media probabilità di neoplasia potrebbe comportare un intervento chirurgico non necessario (per esempio in caso di lesioni benigne).

Impiego nella real life

Gli autori di questa review ritengono che l'EMN abbia un ruolo nella diagnosi di SPNs di diametro non

inferiore a 10 mm e comunque in soggetti opportunamente selezionati.

I pazienti che vengono ritenuti candidabili all'EMN sono: affetti da severe comorbilità (soprattutto dal punto di vista cardiologico) tali da rendere l'approccio chirurgico ad elevato rischio.

I pazienti che vengono ritenuti candidabili all'EMN sono: affetti da severe comorbilità (soprattutto dal punto di vista cardiologico) tali da rendere l'approccio chirurgico ad elevato rischio; affetti da insufficienza respiratoria; pneumonectomizzati; portatori di SPNs collocati in aree difficili da campionare mediante TTNA (ad esempio retroscapolari) o circondati da aree di enfisema; precedentemente indagati con FBS fluoroguidata e/o TTNA non diagnostici; portatori di noduli polmonari bilaterali; pazienti che desiderano una diagnosi prima dell'eventuale intervento chirurgico diagnostico/terapeutico e che preferiscono un approccio endoscopico rispetto a quello transtoracico.

Le figure 4 e 5 riportano le flow-chart relative all'iter diagnostico e terapeutico di SPNs del diametro maggiore di 8 mm (Figure 4 e 5).

Altri utilizzi del sistema EMN

Il sistema di navigazione EMN non è utilizzato solo per il campionamento di SPNs; Anantham et al. nel 2007 [41] hanno proposto il suo utilizzo come sistema di posizionamento delle coordinate dei punti di riferimento per la radioterapia stereotassica di lesioni polmonari periferiche. Tali reperi vengono normalmente posizionati per via transtoracica TC guidata ma le procedure sono gravate da un elevato numero di pneumotoraci iatrogeni; nel loro studio venivano correttamente posizionati 39 markers in 9 pazienti (88%); al momento del planning del Cyberknife (circa 10 giorni dopo) il 90% dei reperi rimaneva nell'originaria posizione. La tecnica si dimostrava accurata e scevra da complicanze.

Un'altra applicazione è stata proposta da Harms et al. nel 2006 [42]; gli autori sfruttavano il sistema di navigazione EMN per raggiungere lesioni neoplastiche periferiche di pazienti inoperabili, confermandone quindi il corretto posizionamento grazie alla sonda ecografica; spingevano il catetere per brachiterapia endobronchiale direttamente all'interno della lesione. Il catetere veniva fissato al naso del paziente e lasciato in sede per tutta la durata del trattamento brachiterapico ed una

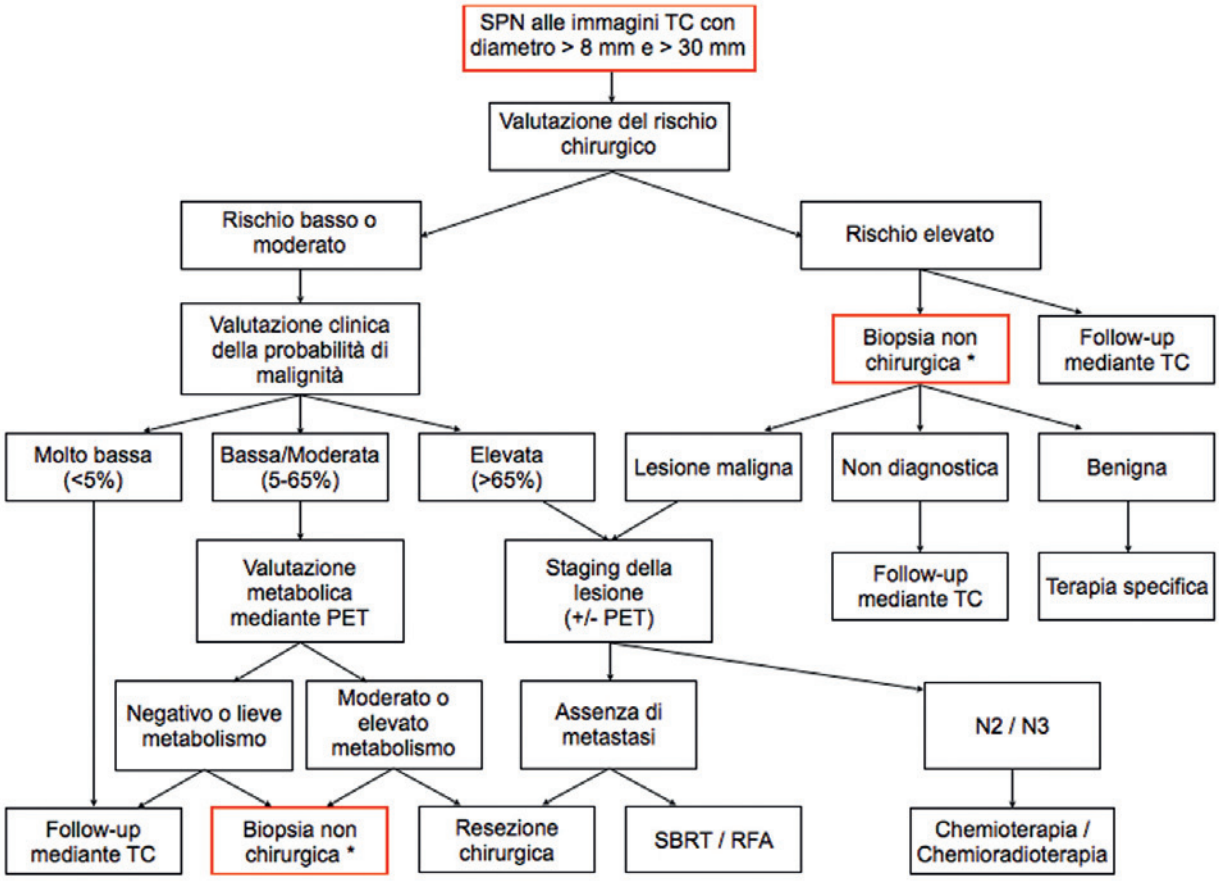

Figura 4. Flow chart: gestione di noduli polmonari solitari (SPN) con diametro compreso tra 8 e 30 mm. L'asterisco (*) indica il collegamento alla figura 5, relativa al percorso della biopsia non chirurgica. SBRT: *stereotactic body radiation therapy*, RFA: *radiofrequency ablation* (da Rivera et al., 2013 [2], mod.).

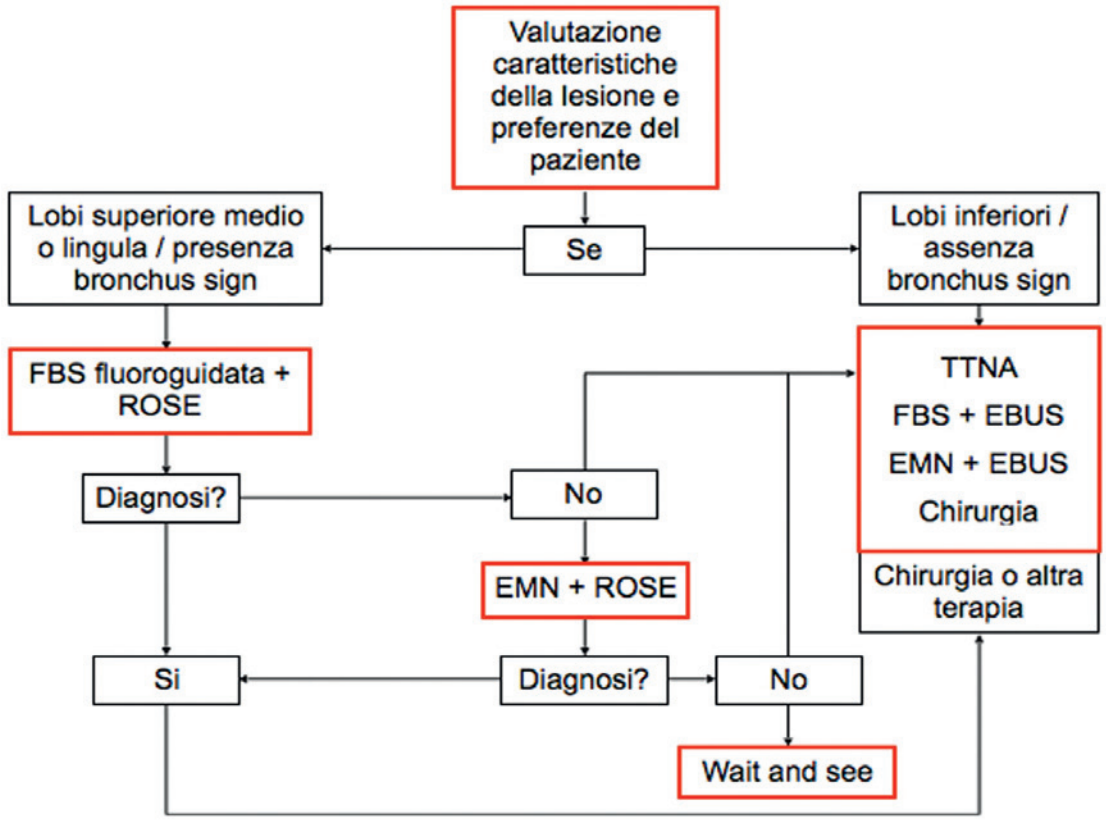

Figura 5. Percorso biopsia non chirurgica del nodulo polmonare solitario. FBS: fibrobroncoscopia, ROSE: *rapid on site evaluation*, EMN: navigazione endobronchiale elettromagnetica, TTNA: *transthoracic needle aspiration,* EBUS: *endobronchial ultrasound.*

sua eventuale dislocazione veniva verificata prima di ogni successiva seduta.

Krimsky et al. hanno sfruttato il sistema EMN per marcare con un colorante i SPNs e la superficie pleurica adiacente rendendoli quindi facilmente individuabili durante la successiva toracoscopia. In questo modo veniva facilitata la localizzazione, indirizzata la profondità di resezione e ridotto il numero delle toracotomie [43].

Conclusioni

In conclusione, nello studio dei noduli polmonari solitari l'EMN è una tecnica sicura, minimamente invasiva, superiore alla fibrobroncoscopia convenzionale fluoroguidata quando utilizzata nello stesso tipo di paziente e usando gli stessi strumenti di campionamento.

Nello studio dei noduli polmonari solitari l'EMN è una tecnica sicura, minimamente invasiva, superiore alla fibrobroncoscopia convenzionale fluoroguidata.

La migliore resa diagnostica si ottiene, in ordine decrescente, con l'uso di aghi o catetere di suzione e poi con pinze, *brush* e BAL, e comunque preferibilmente con il supporto di un citopatologo sul posto. La localizzazione delle lesioni ai lobi superiori, medio o lingula, la presenza di un ridotto AFTRE e il condurre la procedura in anestesia generale incrementano in modo significativo la resa diagnostica dell'EMN.

La migliore resa diagnostica si ottiene, in ordine decrescente, con l'uso di aghi o catetere di suzione e poi con pinze, *brush* e BAL, e comunque preferibilmente con il supporto di un citopatologo sul posto.

L'utilizzo, quando possibile, di strumenti che consentono di verificare il corretto posizionamento della sonda, permette di incrementare ulteriormente la resa, raggiungendo risultati simili a quelli ottenuti con la TTNA, ovviando inoltre ad alcuni limiti intrinseci della metodica. Proprio per questi motivi, cui si associano gli elevati costi della strumentazione, viene caldamente consigliata un'attenta selezione del candidato ideale, comunque nel rispetto di un percorso diagnostico che preveda l'utilizzo di tecniche più economiche.

Bibliografia

1 Ost D, Fein AM. *The solitary pulmonary nodule: a systematic approach.* In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al., eds. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders.* 4th Edn. New York, McGraw Hill 2008, pp. 1815-1830.

2 Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. *Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines.* Chest 2013;143:e142S-e165S.

3 Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. *Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules.* Chest 2000;117:1049-54.

4 Tuddenham WJ. *Glossary of terms for thoracic radiology: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society.* AJR Am J Roentgenol 1984;143:509-17.

5 Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, et al. *The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules.* Arch Intern Med 1997;157:849-55.

6 Detterbeck FC, Homer RJ. *Approach to the ground-glass nodule.* Clin Chest Med 2011;32:799-810.

7 Weiner GM, Schulze K, Geiger B, et al. *CT bronchoscopic simulation for guiding transbronchial needle aspiration of extramural mediastinal and hilar lesions: initial clinical results.* Radiology 2009;250:923-31.

8 Iwano S, Imaizumi K, Okada T, et al. *Virtual bronchoscopy-guided transbronchial biopsy for aiding the diagnosis of peripheral lung cancer.* Eur J Radiol 2011;79:155-9.

9 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;32:465-71.

10 Asano F, Matsuno Y, Shinagawa N, et al. *A virtual bronchoscopic navigation system for pulmonary peripheral lesions.* Chest 2006;130:559-66.

11 Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, et al. *Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without X-ray fluoroscopy.* Chest 2007;131:1788-93.

12 Herth FJ, Ernst A, Becker HD. *Endobronchial ultrasound-guided transbronchial lung biopsy in solitary pulmonary nodules and peripheral lesions.* Eur Respir J 2002;20:972-4.

13 Eberhardt R, Anantham D, Ernst A, et al. *Multimodality bronchoscopic diagnosis of peripheral lung lesions: a randomized controlled trial.* Am J Respir Crit Care Med 2007;176:36-41.

14 Becker HD, Herth F, Ernst A, et al. *Bronchoscopic biopsy of peripheral lung lesions under electromagnetic guidance: a pilot study.* J Bronchology Interv Pulmonol 2005;12:9-13.

15 Schwarz Y, Mehta AC, Ernst A, et al. *Electromagnetic navigation during flexible bronchoscopy.* Respiration 2003;70:516-22.

16 Gildea TR, Mazzone PJ, Karnak D, et al. *Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy: a prospective study.* Am J Respir Crit Care Med 2006;174:982.

17 Makris D, Scherpereel A, Leroy S, et al. *Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy for small peripheral lung lesions.* Eur Respir J 2007;29:1187-92.

18 Eberhardt R, Anantham D, Herth F, et al. *Electromagnetic navigation diagnostic bronchoscopy in peripheral lung lesions.* Chest 2007;131:1800-5.

19 Bertoletti L, Robert A, Cottier M, et al. *Accuracy and feasibility of electromagnetic navigated bronchoscopy under nitrous oxide sedation for pulmonary peripheral opacities: an outpatient study.* Respiration 2009;78:293-300.

20 Eberhardt R, Morgan RK, Ernst A, et al. *Comparison of suction catheter versus forceps biopsy for sampling of solitary pulmonary nodules guided by electromagnetic navigational bronchoscopy.* Respiration 2010;79:54-60.

21 Seijo LM, de Torres JP, Lozano MD, et al. *Diagnostic yield of electromagnetic navigation bronchoscopy is highly dependent on the presence of a bronchus sign on CT imaging.* Chest 2010;138:1316-21.

22 Balbo PE, Bodini BD, Patrucco F, et al. *Electromagnetic navigation bronchoscopy and rapid on site evaluation added to fluoroscopy-guided assisted bronchoscopy and rapid on site evaluation: improved yield in pulmonary nodules.* Minerva Chirurgica 2013;68:579-85.

23 Gex G, Pralong JA, Combescure C, et al. *Diagnostic yield and safety of electromagnetic navigation bronchoscopy for lung nodules: a systematic review and meta-analysis.* Respiration 2014;87:165-76.

24 Naidich DP, Sussman R, Kutcher WL, et al. *Solitary pulmonary nodules. CT-bronchoscopic correlation.* Chest 1988;93:595-8.

25 Bilaçeroglu S, Kumcuoglu Z, Alper H, et al. *CT bronchus sign-guided bronchoscopic multiple diagnostic procedures in carcinomatous solitary pulmonary nodules and masses.* Respiration 1998;65:49-55.

26 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;132:603-8.

27 Gasparini S, Ferretti M, Secchi EB, et al. *Integration of transbronchial and percutaneous approach in the diagnosis of peripheral pulmonary nodules or masses. Experience with 1,027 consecutive cases.* Chest 1995;108:131-7.

28 Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. *The solitary pulmonary nodule.* Chest 2003;123:89-96.

29 Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. *Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules.* Chest 2000;117:1049-54.

30 Roth K, Eagan TM, Andreassen AH, et al. *A randomised trial of endobronchial ultrasound guided sampling in peripheral lung lesions.* Lung Cancer 2011;74:219-25.

31 Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. *Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule.* Chest 2012;142:385-93.

32 Kurimoto N, Miyazawa T, Okimasa S, et al. *Endobronchial ultrasonography using a guide sheath increases the ability to diagnose peripheral pulmonary lesions endoscopically.* Chest 2004;126:959-65.

33 Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, et al. *CT-guided transbronchial biopsy using an ultrathin bronchoscope with virtual bronchoscopic navigation.* Chest 2004;125:1138-43.

34 Loubeyre P, Copercini M, Dietrich PY. *Percutaneous CT-guided multisampling core needle biopsy of thoracic lesions.* AJR Am J Roentgenol 2005;185:1294-8.

35 Santambrogio L, Nosotti M, Bellaviti N, et al. *CT-guided fine-needle aspiration cytology of solitary pulmonary nodules: a prospective, randomized study of immediate cytologic evaluation.* Chest 1997;112:423-5.

36 Kalin R, Stanton MS. *Current clinical issues for MRI scanning of pacemaker and defibrillator patients.* Pacing Clin Electrophysiol 2005;28:326-8.

37 Martin ET, Coman JA, Shellock FG, et al. *Magnetic resonance imaging and cardiac pacemaker safety at 1.5-Tesla.* J Am Coll Cardiol 2004;43:1315-24.

38 Magnani A, Matheoud R, Brambilla M, et al. *In vitro tests of electromagnetic interference of electromagnetic navigational bronchoscopy to implantable cardioverter defibrillators.* Europace 2012;14:1054-9.

39 Khan AY, Berkowitz D, Krimsky WS, et al. *Safety of pacemakers and defibrillators in electromagnetic navigation bronchoscopy.* Chest 2013;143:75-81.

40 Magnani A, Balbo P, Facchini E, et al. *Lack of interference of electromagnetic navigation bronchoscopy to implanted cardioverter-defibrillator: in-vivo study.* Europace 2014;16:1767-71.

41 Anantham D, Feller-Kopman D, Shanmugham LN, et al. *Electromagnetic navigation bronchoscopy-guided fiducial placement for robotic stereotactic radiosurgery of lung tumors: a feasibility study.* Chest 2007;132:930-5.

42 Harms W, Krempien R, Grehn C, et al. *Electromagnetically navigated brachytherapy as a new treatment option for peripheral pulmonary tumors.* Strahlenther Onkol 2006;182:108-11.

43 Krimsky W, Sethi S, Cicenia JC. *Tattooing of pulmonary nodules for localization prior to vats.* Chest 2007;132(4_MeetingAbstracts):425a-425.

Il Dr. Piero Emilio Balbo nell'anno 2009 è stato docente nel corso di navigazione endobronchiale elettromagnetica presso la sede della superDimension a Dusseldorf (Germania).
Il Dr. Filippo Patrucco dichiara di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

AIPO
ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI

Sede Legale | Via A. Da Recanate, 2 | MILANO 20124 | C.F. 04425680727 | P. IVA 12378920156 | Tel. 02/36590350 | Fax 02/67382337
Provider ECM Accreditato 5079 | www.aiponet.it - www.aipoint.it - direzione@aiponet.it

ASSOCIAZIONE ITALIANA PNEUMOLOGI OSPEDALIERI
Sede Legale in Via A. Da Recanate, 2 – 20124 Milano
Codice Fiscale 04425680727

AVVISO DI CONVOCAZIONE ASSEMBLEA

Si rende noto ai Soci che è convocata l'Assemblea Ordinaria per il giorno 11 Novembre 2015 alle ore 8.00 presso la Sede AIPO in Milano, Via A. Da Recanate, 2 in prima convocazione ed occorrendo in seconda convocazione per il giorno **12 Novembre 2015 dalle ore 18.30 in Napoli** presso **Mostra d'Oltremare – Palazzo dei Congressi**, Viale J.F. Kennedy, 54, per discutere e deliberare sul seguente:

ORDINE DEL GIORNO

- **Relazione del Presidente**
- **Relazione del Segretario Generale**
- **Relazione del Tesoriere**

Possono intervenire all'Assemblea i Soci in regola con il pagamento della quota associativa.

F.to
Il Presidente
Fausto De Michele

Milano, 27 Agosto 2015