

Navigazione broncoscopica Cone Beam-CT guidata: una nuova frontiera della Pneumologia Interventistica nell'era della medicina di precisione

Cone beam CT imaging for bronchoscopy: the next frontier in the era of precision medicine

Alfonso Pecoraro¹, Nadia Corcione¹, Antonio Raucci², Giuseppe Failla¹

¹ UOSC Pneumologia Interventistica, AORN "Antonio Cardarelli", Napoli; ² UOC Radiologia Generale e di Pronto Soccorso, AORN "Antonio Cardarelli", Napoli

Riassunto

La diagnosi precoce del tumore primitivo del polmone ha un impatto significativo sulla riduzione della mortalità. La necessità di ottenere biopsie qualitativamente e quantitativamente adeguate ha portato al progressivo sviluppo di metodiche di navigazione bronchiale guidata, la cui resa diagnostica è negativamente influenzata dalla divergenza tra la posizione della lesione al momento della tomografia computerizzata preprocedurale (*Computed tomography*, CT) e quella al momento della broncoscopia. La *Cone Beam* CT (CBCT), grazie a un fascio conico di raggi X e un detettore piatto, consente di ottenere immagini tomografiche, così da garantire una più accurata localizzazione del target al momento della procedura. I ridotti tempi operativi, la minor esposizione alle radiazioni e la possibilità di segmentare la lesione, fanno della CBCT una metodica in grado di aumentare potenzialmente la resa diagnostica della broncoscopia, aprendo anche a scenari terapeutici mini-invasivi (es. ablazione delle lesioni tumorali mediante broncoscopia).

Parole chiave: *Cone Beam* CT, lesioni polmonari periferiche, navigazione bronchiale

Summary

Early diagnosis has demonstrated a significant reduction in mortality from primary lung cancer. Current imaging techniques guiding tissue sampling of pulmonary lesions during bronchoscopy suffer from one common drawback: the CT scan used to create a navigation map is acquired in separate time and environment and that results, during a procedure, in a so-called 'CT-to-body-divergence'. Cone Beam CT (CBCT) is a technique that brings a significant improvement in bronchoscopy as allows to more accurately locate both bronchoscope and target lesions by generating a set of tomographic images, although preserving capabilities of a real time fluoroscopic guidance. CBCT can improve the diagnostic yield of pulmonary lesions biopsies and can enable precise therapeutic procedures for selected peripheral nodules (e.g. photodynamic ablation during bronchoscopy).

Key words: *Cone Beam* CT, peripheral pulmonary lesions, bronchial navigation

Come funziona?

La *Cone Beam Comupted Tomography* (CBCT) prevede l'erogazione dalla fonte di raggi X di un fascio di forma conica (cone beam) diretto verso un rivelatore bidimensionale di scintillazione a pannello piatto; un dato volume di regione anatomica può essere acquisito in una singola rotazione fonte-detettore attorno al paziente, e dal set di dati acquisito possono essere ottenute ricostruzioni di immagini tomografiche isotropiche con ri-

Ricevuto il 31-1-2022
Accettato il 16-2-2022

Corrispondenza

Alfonso Pecoraro

Dipartimento Pneumo-Onco-Ematologico, UOSC Pneumologia Interventistica, AORN "Antonio Cardarelli", Napoli, via Antonio Cardarelli 9, 80131 Napoli
alfonso.pecoraro@aocardarelli.it

Conflitto di interessi

Gli autori dichiarano di non avere nessun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Pecoraro A, Corcione N, Raucci A, et al. Navigazione broncoscopica *Cone Beam*-CT guidata: una nuova frontiera della Pneumologia Interventistica nell'era della medicina di precisione. *Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio* 2022;37:129-132. <https://doi.org/10.36166/2531-4920-591>

© Copyright by Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri – Italian Thoracic Society (AIPO – ITS)



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

soluzione sub-millimetrica ¹. Al contrario, la TC tradizionale (multidetector CT, MDCT) prevede l'erogazione di un fascio di raggi X a forma di ventaglio (fan beam) verso un numero multiplo di file di detettori unidimensionali, disposte in serie lungo l'asse 'z', ossia l'asse longitudinale del paziente; pertanto, per acquisire un medesimo volume anatomico sono necessarie più rotazioni di fonte e detettore congiuntamente a un progressivo spostamento del lettino porta-paziente attraverso lo scanner. La CBCT utilizza un arco a C montato a soffitto (*C-arm ceiling mounted*) o a terra (*C-arm floor mounted*) che, a paziente fermo (ossia lettino fisso), genera un *dataset* volumetrico completo attraverso una singola rotazione di 200° congiunta di fonte e detettore ¹. Il fenomeno delle 'scattered radiations', ossia la 'perdita' della risoluzione angolare nelle porzioni più esterne del fascio conico, determina una significativa riduzione della definizione dell'immagine, a causa della più ampia area di collimazione del fascio di raggi X. Tuttavia, l'utilizzo di griglie anti-dispersione e algoritmi di ricostruzione sempre più sofisticati, hanno reso, a oggi, la CBCT pressoché sovrapponibile alla MDCT in termini di risoluzione spaziale dell'immagine ². In Pneumologia Interventistica, la CBCT si effettua al momento della broncoscopia, a paziente intubato e sedato. La ricostruzione 3D delle vie aeree con relativa localizzazione della lesione oggetto di studio viene quindi elaborata da un *software* dedicato, completa di broncoscopia virtuale; grazie all'acquisizione di un volume in una singola rotazione, la mappatura della lesione risulta estremamente precisa e viene quindi proiettata sull'immagine fluoroscopica e 'fusa' a essa (cosiddetta fluoroscopia aumentata, *augmented fluoroscopy* – AF). A questo punto, lo pneumologo interventista effettua la navigazione endoscopica reale, sulla scorta di quella virtuale, sino al *target*, avendo la conferma fluoroscopica *real time* che la sonda radiale (*radial probe endobronchial ultrasound* – r-EBUS), l'ago trans-bronchiale, la pinza bioptica, ovvero il catetere guida, si trovino all'interno della lesione; la verifica della corretta posizione viene confermata su due proiezioni ortogonali l'una all'altra ³. L'acquisizione tramite CBCT di un dato volume anatomico avviene in un arco di tempo variabile, non superiore a circa 30 secondi ², mentre il tempo medio complessivo di esecuzione risulta di 7,9 minuti utilizzando un arco a *C floor-mounted* o di 4,3 minuti con un arco *ceiling-mounted* ⁴. L'algoritmo di mappatura e segmentazione del nodulo, inclusa la successiva fusione alle immagini fluoroscopiche, impiega circa 5-6 minuti perché l'elaborazione sia completata ⁴. La dose di esposizione alle radiazioni durante CBCT è inoltre più bassa rispetto alla MDCT, ed è quantificabile in circa 1,15 mSv ⁵. È importante sottolineare che lesioni visibili solo alla TC e non alla fluoroscopia standard, come quelle del tipo *ground glass opacity* (GGO) o cistiche, risultano visibili alla CBCT e fluoroscopia aumentata, aspetto che potrebbe influenzare positivamente la resa diagnostica del campionamento di questo tipo di lesione. La CBCT permette all'operatore di rilevare in tempo reale la presenza di atelettasie lamellari, anch'esse non visualizzabili alla fluoroscopia standard, e conseguentemente di ottimizzare la strategia ventilatoria per consentire una migliore visualizzazione del *target*. La segmentazione della lesione operata su immagini CBCT può consentire, inoltre, di campionare selettivamente delle aree che siano note per avere una maggiore attività metabolica alla PET/CT rispetto ad altre (es. lesioni disomogeneamente colliquate) ⁶.

Qual è lo stato dell'arte?

Come riportato dalle linee guida dall'*American College of Chest Physicians*, non esiste a oggi una metodica di campionamento per la diagnostica dei noduli polmonari che sia trasversalmente valida; la scelta dovrebbe tenere conto delle caratteristiche della lesione, delle condizioni del paziente, dell'abilità dell'operatore e del rischio di complicanze intra- e post-procedurali ⁷. La biopsia transtoracica CT-guidata ha una sensibilità di circa il 93% nella diagnostica delle lesioni polmonari periferiche (*peripheral pulmonary lesions*, PPLs), benché non permetta di effettuare contestualmente il campionamento di più lesioni o lo *staging* dei linfonodi ilo-mediastinici, e benché sia gravata da un più elevato rischio di pneumotorace ($\approx 24\%$) rispetto alla broncoscopia ⁸. Di contro, la broncoscopia ha una sensibilità diagnostica sulle PPLs che varia tra il 14 ed il 60% in vari studi ⁹⁻¹². Molteplici i fattori che influenzano la resa diagnostica endoscopica nelle PPLs: lesione di diametro ≥ 3 cm (anche se tale dato non è uniformemente concorde tra i vari studi ¹³); localizzazione ai lobi superiore e medio; la presenza alla CT di *bronchus sign* (corrispondenti ai noduli di tipo I e II della classificazione di Tsuboi ¹⁴); un'adeguata sedazione del paziente, quantificabile nel punteggio -3 della scala RASS ¹⁵. Le tecniche di endoscopia bronchiale guidata sviluppatasi negli ultimi anni, quali la guida fluoroscopica, l'r-EBUS, la navigazione elettromagnetica (*electromagnetic navigation bronchoscopy*, ENB) e la broncoscopia robotica, sono accomunate da un limite maggiore: l'utilizzo di una CT torace pre-procedurale per la creazione di una mappa virtuale di raggiungimento della lesione; ciò implica la possibilità della cosiddetta '*CT-to-body-divergence*', ossia un *mismatch* tra ricostruzione CT statica della lesione e la sua reale localizzazione anatomica al momento della procedura endoscopica. Le immagini CT sono acquisite in inspiro profondo (ossia, a volume di riserva inspiratoria), al fine di ottimizzare la visualizzazione delle piccole vie aeree, con le braccia sollevate

(coste inclinate e lateralizzate), mentre durante la procedura endoscopica, la gabbia toracica è complessivamente meno espansa (respiro tidalico e braccia lungo il corpo); ne consegue che le relazioni spaziali siano influenzate dai volumi polmonari del ciclo respiratorio (più vicini alla capacità polmonare totale al momento dell'acquisizione della CT e più vicini alla capacità funzionale residua al momento della broncoscopia). Chen et al. hanno riportato come la posizione "geografica" di un nodulo periferico possa variare in media di 17,6 mm tra volume di riserva inspiratoria ed espiratoria, con un range < 6-30 mm nei lobi superiori e < 6-60 mm nei lobi inferiori¹⁶. Questo dato in particolare, supporterebbe il fatto che la resa diagnostica della broncoscopia per i noduli dei lobi inferiori è significativamente minore (maggior effetto dell'escursione diaframmatica ai segmenti basali). Un versamento pleurico, seppur di piccolo volume, così come la presenza di secrezioni nelle diramazioni bronchiali periferiche possono contribuire significativamente alla '*CT-to-body-divergence*'. I parametri di ricostruzione delle immagini CT da cui si deriva il percorso virtuale alla lesione, possono inoltre non essere sempre ottimizzati in termini di spessore di taglio, intervallo tra tagli e kernel¹⁷. Tra i fattori che influenzano la resa diagnostica della broncoscopia in corso di procedura, è necessario menzionare lo sviluppo di atelettasie; queste ultime possono essere provocate da un'assistenza ventilatoria sub-ottimale, con tendenza all'ipoventilazione (pertanto è preferibile erogare elevati volumi tidalici, tra 10-12 mL/kg/*Ideal Body Weight*, attraverso il tubo endotracheale e non attraverso la maschera laringea, per garantire una maggiore stabilità della pressione media delle vie aeree); da elevate frazioni inspirate di ossigeno; dalla curarizzazione del paziente; dal *wedge* del broncoscopio all'interno della via aerea (mancato ricambio di aria alveolare, ostacolo al drenaggio di sangue, coaguli, secrezioni). Le atelettasie possono causare una distorsione dell'anatomia bronchiale a valle della punta dello strumento, a volte mimando un'area di addensamento non sempre distinguibile dal target primitivo alle immagini di acquisizione r-EBUS¹⁸. Il passaggio delle pinze bioptiche e dei cateteri guida può inoltre alterare la posizione del canale operativo dello strumento (eccessive rettilineizzazione o curvatura) e/o causare una distorsione del parenchima polmonare, specie in caso di enfisema. I dati presenti in letteratura sulla resa diagnostica della CBCT sono incoraggianti. Hohenforst-Schmidt et al. hanno riportato come la sensibilità nella diagnosi di PLC delle biopsie transbronchiali-CBCT guidate, per noduli polmonari solitari di diametro ≤ 2 cm, sia dell'82%, migliore pertanto di quella delle biopsie transbronchiali in guida fluoroscopica standard (≈50%)¹⁹. Un piccolo studio prospettico pilota su 20 pazienti ha dimostrato come la CBCT aumenti di circa il 25% la resa diagnostica della broncoscopia effettuata con strumento sottile (OD 4 mm) o ultrasottile (OD 2,8 mm) sulle PPLs²⁰. La più ampia casistica a oggi pubblicata riguarda l'uso combinato della CBCT+AF+ENB per la diagnostica delle PPLs; gli autori riportano che un totale di 93 lesioni (diametro medio 16 mm) è stato campionato su 75 pazienti consecutivi, con una resa diagnostica dell'83,7%³.

Quali sono le prospettive future?

Come riportato dal *National Lung Screening Trial*, in soggetti ad alto rischio di tumore primitivo del polmone (*primary lung cancer*, PLC), l'utilizzo della CT spirale a bassa dose di radiazioni (*low-dose helical CT*) riduce significativamente (≈20%) la mortalità per PLC rispetto alla radiografia del torace²¹. Inoltre, nell'ambito dell'attuale scenario pandemico da SARS-CoV-2 (*Coronavirus disease 19*, COVID-19), la CT del torace viene ampiamente utilizzata in tutto il mondo per quantificare la severità del coinvolgimento polmonare e per il *follow-up* alla risoluzione dell'infezione, nonostante l'*American College of Chest Radiology* ne sconsigli l'utilizzo routinario²². Pertanto, è possibile immaginare nel prossimo futuro un duplice scenario clinico: da un lato, un ritardo diagnostico di PLC in pazienti non COVID-19, dall'altro, un aumento della diagnosi incidentale di PPLs/PLC in pazienti COVID-19. La navigazione broncoscopica CBCT-guidata potrebbe quindi essere sempre più utilizzata per la sua maggiore accuratezza diagnostica (es., GGO, lesioni parzialmente colliquate) e per la riduzione dei tempi procedurali e di dose di radiazioni rispetto ad altre metodiche di navigazione, a fronte di una crescente richiesta di campionamento delle lesioni polmonari. Nonostante il trattamento *gold standard* del PLC resti la chirurgia, l'ablazione terapeutica fotodinamica dei noduli neoplastici potrebbe divenire un'opzione promettente e minimamente invasiva in pazienti non candidabili alla chirurgia²³: la possibilità di posizionare il catetere esattamente al centro della lesione grazie alla segmentazione della CBCT, consentirebbe infatti di diffondere omogeneamente le radiofrequenze o altra sorgente ablativa e pertanto di 'rimuovere' completamente la lesione, minimizzando il rischio di recidiva locale e l'insulto ai tessuti sani limitrofi.

Bibliografia

- Orth RC, Wallace MJ, Kuo MD; Technology Assessment Committee of the Society of Interventional Radiology. C-arm cone-beam CT: general principles and technical considerations for use in interventional radiology. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:814-820. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2008.02.002>

- 2 Cheng GZ, Liu L, Nobari M, et al. Cone beam navigation bronchoscopy: the next frontier. *J Thorac Dis* 2020;12:3272-3278. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.85>
- 3 Pritchett MA, Schampaert S, de Groot JAH, et al. Cone-Beam CT with augmented fluoroscopy combined with electromagnetic navigation bronchoscopy for biopsy of pulmonary nodules. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018;25:274-282. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000536>
- 4 Verhoeven RLJ, Fütterer JJ, Hoefsloot W, et al. Cone-Beam CT image guidance with and without electromagnetic navigation bronchoscopy for biopsy of peripheral pulmonary lesions. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2021;28:60-69. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000697>
- 5 Verhoeven RLJ, van der Sterren W, Kong W, et al. Cone-beam CT and augmented fluoroscopy-guided navigation bronchoscopy: radiation exposure and diagnostic accuracy learning curves. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2021;28:262-271. <https://doi.org/10.1097/LBR.0000000000000783>
- 6 Ishiwata T, Gregor A, Inage T, et al. Advances in interventional diagnostic bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:885-897. <https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1645600>
- 7 Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD, et al; American College of Chest Physicians. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007;132(3 Suppl):1085-1305. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1353>
- 8 Sachdeva M, Ronaghi R, Mills PK, et al. Complications and yield of computed tomography-guided transthoracic core needle biopsy of lung nodules at a high-volume academic center in an endemic coccidioidomycosis area. *Lung* 2016;194:379-385. <https://doi.org/10.1007/s00408-016-9866-3>
- 9 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(5 Suppl):e142S-e165S. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2353>
- 10 Baaklini WA, Reinoso MA, Gorin AB, et al. Diagnostic yield of fiberoptic bronchoscopy in evaluating solitary pulmonary nodules. *Chest* 2000;117:1049-1054. <https://doi.org/10.1378/chest.117.4.1049>
- 11 Ost DE, Ernst A, Lei X, et al.; AQuIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield and complications of bronchoscopy for peripheral lung lesions. results of the AQuIRE Registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:68-77. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1332OC>
- 12 Oh JH, Choi CM, Kim S, et al. Diagnostic yield and safety of biopsy guided by electromagnetic navigation bronchoscopy for high-risk pulmonary nodules. *Thorac Cancer* 2021;12:1503-1510. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13930>
- 13 Folch EE, Pritchett MA, Nead MA, et al.; NAVIGATE Study Investigators. Electromagnetic navigation bronchoscopy for peripheral pulmonary lesions: one-year results of the prospective, multicenter NAVIGATE Study. *J Thorac Oncol* 2019;14:445-458. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.11.013>
- 14 Tsuboi E, Ikeda S, Tajima M, et al. Transbronchial biopsy smear for diagnosis of peripheral pulmonary carcinomas. *Cancer* 1967;20:687-698. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(1967\)20:5<687::aid-cnrc2820200521>3.0.co;2-k](https://doi.org/10.1002/1097-0142(1967)20:5<687::aid-cnrc2820200521>3.0.co;2-k)
- 15 Wang Memoli JS, Nietert PJ, Silvestri GA. Meta-analysis of guided bronchoscopy for the evaluation of the pulmonary nodule. *Chest* 2012;142:385-393. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1764>
- 16 Chen A, Pastis N, Furukawa B, Silvestri GA. The effect of respiratory motion on pulmonary nodule location during electromagnetic navigation bronchoscopy. *Chest* 2015;147:1275-1281. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1425>
- 17 Pritchett MA, Bhadra K, Calcutt M, et al. Virtual or reality: divergence between preprocedural computed tomography scans and lung anatomy during guided bronchoscopy. *J Thorac Dis* 2020;12:1595-1611. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.35>
- 18 Sagar AS, Sabath BF, Eapen GA, et al. Incidence and location of atelectasis developed during bronchoscopy under general anesthesia: The I-LOCATE Trial. *Chest* 2020;158:2658-2666. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.565>
- 19 Hohenforst-Schmidt W, Zarogoulidis P, Vogl T, et al. Cone Beam Computertomography (CBCT) in interventional chest medicine - high feasibility for endobronchial realtime navigation. *J Cancer* 2014;5:231-241. <https://doi.org/10.7150/jca.8834>
- 20 Casal RF, Sarkiss M, Jones AK, et al. Cone beam computed tomography-guided thin/ultrathin bronchoscopy for diagnosis of peripheral lung nodules: a prospective pilot study. *J Thorac Dis* 2018;10:6950-6959. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.21>
- 21 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;365:395-409. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102873>
- 22 ACR. Recommendations for the use of chest radiography and computed tomography (CT) for suspected COVID-19 infection (2020). www.acr.org/Advocacy-and-Economics/ACR-Position-Statements/Recommendations-for-Chest-Radiography-and-CT-for-Suspected-COVID19-Infection
- 23 Chang H, Liao KS, Hsieh YS. Bronchoscopic light delivery method for peripheral lung cancer photodynamic therapy. *J Thorac Dis* 2020;12:3611-3621. <https://doi.org/10.21037/jtd-19-3887>