

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”,
BUCUREȘTI**

**ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ GENERALĂ**



***POSIBILITĂȚI ȘI LIMITE ÎN DIAGNOSTICUL TUMORILOR
PULMONARE RARE***

**TEZĂ DE DOCTORAT
REZUMAT**

CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC:

PROF.UNIV.DR. MIRON ALEXANDRU BOGDAN

DOCTORAND:

DR. GEAMBAȘU CĂTĂLIN

2023

1

LISTA CU LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

LUCRĂRI PUBLICATE:

- **Cătălin Geambașu**, Marius Sava, Cătălina Elena Ene, Ionela N. Belaconi, Miron Alexandru Bogdan.
Rare pulmonary tumours: a histological and radiological overview. *Pneumologia*, 10.2478/pneum-2020-0004 • 69 • 2020 • 11-16. www.Sciendo.com
- **Cătălin Geambașu** , Marius Sava, Cătălina Elena Ene , Ionela Nicoleta Belaconi , Stefan Dumitrache-Rujinski , Claudia Toma , Miron Alexandru Bogdan. *Pneumologia*, 10.2478/pneum-2023-0008 • 70 • 2021 • 1-8. www.Sciendo.com

LUCRĂRI PREZENTATE LA CONFERINȚE:

- „Tumori pulmonare rare – date statistice efectuate în Institutul de Pneumologie Marius Nasta – București”. Cătălin Geambașu. Sesiunea Lunară de Comunicări Științifice cu tema „Noutăți în clasificarea și terapia neoplasmului bronhopulmonar – apariția noii ediții a clasificării TNM” – 22 Februarie 2017.
- „Dificultăți și limite în diagnosticul tumorilor pulmonare cu incidența scăzută”. Cătălin Geambașu. „Noutăți în Biologia Moleculară și Terapia Neoplasmului Bronhopulmonar” – București – 26 Septembrie 2018.
- „Abord clinico-imagistic în tumorile pulmonare rare”. Cătălin Geambașu, Miron Alexandru Bogdan. Conferințele Naționale Ale Secțiunilor Societații Române de Pneumologie, București – 13-15 Noiembrie 2019.

CUPRINS

INTRODUCERE	4
PARTEA GENERALĂ	7
1.CLASIFICARE	7
2. ASPECTE GENERALE	10
3.MANAGEMENT DE DIAGNOSTIC ÎN TUMORILE PULMONARE RARE	12
3.1 STABILIREA RISCULUI DE MALIGNITATE	12
3.1.1 CARACTERISTICILE PACIENTULUI	12
3.1.2 TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ	12
3.1.3 TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI FOLOSIND FLUORODEOXIGLUCOZĂ	12
3.2 MANAGEMENT DE DIAGNOSTIC	13
3.2.1 DIAGNOSTICUL FORMAȚIUNILOR PULMONARE SUGESTIVE DE A FI DE NATURĂ NEOPLAZICĂ	13
CONTRIBUTII PERSONALE	16
INTRODUCERE	16
4. OBIECTIVE	16
5. MATERIAL ȘI METODĂ	17
5.1 CRITERII DE INCLUDERE:	17
5.2 CRITERII DE EXCLUDERE:	17
5.3 STRUCTURA LOTURILOR ANALIZATE	18
5.4 ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR	18
5.5 REZULTATE	19
6. CONCLUZII/ LIMITELE STUDIULUI ȘI DIRECȚIILE VIITOARE	26
BIBLIOGRAFIE	29

INTRODUCERE

Tumorile pulmonare sunt entități de o mare varietate histopatologică; marea majoritate sunt reprezentate de adenocarcinomul pulmonar, carcinomul scuamos și carcinomul cu celule mici. Există însă o mare varietate de tumori atât maligne cât și benigne care pot afecta primar plămânul, putând aduce numeroase dificultăți în diagnosticul clinico-imagistic și histopatologic. Aici sunt incluse tumorile de natură epitelială (adenoame, papiloame), tumori de țesut moale, tumori conjunctive vasculare cât și tumori de natură incerta (pseudotumorile inflamatorii, hamartoame). De-a lungul timpului, date fiind paradigmele cât și numeroasele implicații în diagnosticul, evoluția și tratamentul acestor entități, clasificarea tumorilor pulmonare a suferit numeroase modificări; cele mai importante modificări fiind: (1) noua abordare imunohistochimică, (2) implicarea studiilor genetice cu implicații în terapia personalizată pentru formele avansate de neoplazie, (3) reclasificarea carcinomului pulmonar cu celula mare, (4) clasificarea carcinomului scuamos în carcinom cu celule keratinizate, nonkeratinizate și cu celule bazaloide, (5) gruparea multiplelor entități de tumori neuroendocrine într-o singură categorie, (6) includerea într-o categorie aparte o tumorilor pulmonare cu origine ectopică - tumori cu celule germinale, melanomul și meningiomul cu localizare pulmonară și timomul intrapulmonar.

Și în cazul tumorilor pulmonare cu incidentă scăzută vorbim de entități de natură malignă cât și benignă; incidența fiind de sub 1% în cazul formațiunilor de natură benignă și de 2-3% în cazul celor maligne, existând însă o serie de tipuri histologice, inițial de natură benignă care pot suferi transformare malignă și secundar posibilitate de metastazare - de exemplu adenomul/tumora carcinoida atipică.

Localizarea acestor tumori poate fi atât centrală cât și periferică, acest aspect având relevanță clinică și imagistică, influențând managementul diagnostic și terapeutic ulterior.

Simptomatologia de cele mai multe ori este nespecifică, asemănătoare cu cea determinată de neoplasmele pulmonare frecvent întâlnite în practica clinică (tuse persistentă neproductivă, hemoptizie, wheezing, dispnee), cât și simptome și semne particulare întâlnite doar în cazul unor entități distincte (prezența sindroamelor purpurice întâlnite alocuri în cadrul limfomului pulmonar primar). Evoluția este strâns legată de natura histologică a formațiunii tumorale - frecvent fără impact clinic și evolutiv în cazul hamartomului; simptomatologie progresivă și trenantă, cu capacitate crescută de metastazare și evoluție rapidă în cazul carcinomului neuroendocrin cu celulă mare.

Am considerat necesară realizarea unui studiu retrospectiv și parțial prospectiv cu pacienții diagnosticați în cadrul clinicii noastre cu tumori pulmonare cu incidentă scăzută, dată fiind natura heterogena, de o mare varietate histopatologică, cu etiopatogenie multifactorială, aspecte clinice și imagistice de multe ori atipice, însușiri ce determină dificultăți de diagnostic.

Pe scurt, patologia malignă este frecventă la pacientul adult fumător, cele mai des întâlnite tipuri histologice fiind reprezentate de: carcinomul epidermoid (scuamos), adenocarcinomul, carcinomul microcelular și carcinomul non-microcelular (cu celule mari). Astfel, restul patologiei de natură malignă (spre exemplu: sarcoame, limfoame pulmonare primitive, tumorile carcinoide) sunt mult mai rar întâlnite, adesea nefiind legate de istoricul tabagic.

Tumorile benigne sunt cel mai frecvent reprezentate de: hamartoame, chisturi bronhogene, hemangioame, lipoame.

Frecvent, dezvoltarea intraparenchimotoasă/bronșică a tumorilor pulmonare este asimptomatică, deoarece parenhimul pulmonar nu doare. Acest lucru se întâmplă până când pacientul se prezintă la spital în contextul apariției: hemoptiziei, durerii toracice prin interesarea pleurei parietale, grilajului costal, sau al corpurilor vertebrale (interesare directă, sau metastatică). Manifestările primare pot fi reprezentate și de cele apărute la distanță, fie prin prezența metastazelor (cerebrale, hepatice, osoase, suprarenaliene), sau a sindroamelor paraneoplazice (sindrom reumatoid, anomalii hematologice, anomalii neurologice, sindrom Pierre Marie-Bamberger).

Investigațiile efectuate cu scopul determinării diagnosticul pozitiv histologic sunt reprezentate de: radiografia toracică standard, examenul Computer Tomograf (CT) toracic cu substanță de contrast, completat cu cap și abdomen pentru clasificarea TNM, fibrobronhoscopia cu biopsie bronșică. Lavajul bronhoalveolar este realizat atunci când tumora are localizare periferică : distal de bronșiile subsegmentare inabordabile fibrobronhoscopului, punțiilor ghidate ecografic sau CT (pentru tumorile în contact cu peretele toracic), sau biopsiei tumorale prin toracotomie. În cazul determinărilor ganglionare mediastinale, se apelează la realizarea mediastinoscopiei, sau a punțiilor transbronșice ghidate ecografic (EndoBronchialUltraSound guided biopsy - EBUS)

Nu în toate cazurile investigațiile mai sus menționate reușesc să diferențieze cu exactitate între natura malignă sau benignă a unei tumori pulmonare, în special în lipsa unui fragment tisular pentru un examen histopatologic. Există însă anumite « tipare » care orientează diagnosticul, precum: calcificările în coajă de ou, aspectul de floare de popcorn,

conturul bine delimitat al formațiunii decelate imagistic sau apariția structurii pulmonare cu prelungiri digitiforme ș.a.m.d. În aceste situații de incertitudine, întârzierea investigații seminvazive sau invazive care pot oferi suficient țesut cu scopul realizării unui examen histopatologic, poate avea consecințe nefaste. Acesta este cu atât mai important în cazul tumorilor pulmonare cu histologie rar întâlnită în practica clinică curentă, în vederea stabilirii unei atitudini terapeutice optime.

În contextul actual, lucrarea de față își propune să realizeze o analiză a tipurilor de prezentare clinică, a particularităților și modalităților de diagnostic pozitiv al tumorilor pulmonare maligne, sau benigne cu histologie neobișnuită, diagnosticate în Institutul de Pneumologie Marius Nasta, în perioada 2015-2018. Am considerat necesară realizarea unui studiu retrospectiv și parțial prospectiv cu pacienții diagnosticați în cadrul clinicii noastre, cu tumori pulmonare cu incidența scăzută, date fiind natura heterogenă, de o mare varietate histopatologică, cu etiopatogenie multifactorială, aspecte clinice și imagistice de multe ori atipice, însușiri ce determină dificultăți de diagnostic.

PARTEA GENERALĂ

1. CLASIFICARE

În anul 2015 o nouă clasificare a tumorilor pulmonare, pleurale, timice și cardiace este publicată de către Organizația Mondială a Sănătății reprezentând varianta îmbunătățită a celei din anul 2004. Modificările majore sunt:

- Întrebuințarea imunohistochemiei: deși a fost introdusă în clasificarea OMS din anul 1999, precum și în cea din 2004, diagnosticul imunohistochemic și-a găsit întrebuințarea pentru câteva patologii tumorale: carcinoamele neuroendocrine cu celule mari, carcinoame sarcomatoide și în diagnosticul diferențial între carcinoame și mezoteliomul malign. În clasificările anterioare, diagnosticul de tumoră pulmonară se baza pe interpretarea lamelor microscopice, alături de colorația standard cu hematoxilină-eozina. Astăzi, imunohistochemia este recomandată de rutină în urma prelevării bioptice, citologice și a fragmentelor tumorale rezecate. Spre exemplu, un fragment tumoral în stadiu G4 (slab diferențiat), analizat la microscopul optic, nu oferă o descriere precisă a lamei, motiv pentru care este recomandată imunohistochemia în clarificarea diagnosticului, aceasta putând să prezerve suficient țesut și pentru testările moleculare. Înainte de formularea diagnosticului, se recomandă participarea la un program de asigurare a calității imunohistochemiei;
- O nouă criterie de diagnostic a tumorilor pulmonare a fost bazată pe biopsii (bronhoscopie, aspirare) și citologie. Existența lor a căpătat, de asemenea, un rol important în: screening, realizarea unei clasificări patologice precise și în cadrul manageriei testărilor moleculare. Multe tumori pot fi clasificate folosind markeri precum: mucina, TTF-1 (acestea fiind folosite în principal pentru diferențierea glandulară), p40, p63 (acestea fiind folosite în principal pentru diferențierea scuamoasă). Pentru carcinoamele fără celule mici (NSCC – non-small cell carcinoma) ce nu pot fi clasificate ca adenocarcinom, sau carcinom scuamos celular și care nu răspunde la markerii imunohistochemici, s-a introdus denumirea de carcinom fără celule mici nespecificat altfel (NSCC NOS – non-small cell carcinoma not otherwise specified). Această categorie are un panou imunohistochemic limitat (citokeratina, CD45, S100) pentru confirmarea caracteristicilor de carcinom. Totuși, pentru categoriile tumorale care răspund imunohistochemic atât la TTF-1, cât și la

P63, ridică posibilitatea unui carcinom adenoscuamos, însă diagnosticul clar poate fi pus doar pe rezecția piesei;

Tumori epiteliale	Adenocarcinom			
	Carcinom scuamos celular			
	Tumori neuroendocrine	Carcinomul cu celule mici		
		Carcinomul cu celule mari		
		Carcinomul neuroendocrin cu celule mari		
		Leziuni preinvazive		
		Tumori carcinoide	Tipic	
			Atipic	
		Carcinomul adenoscuamos		
		Carcinomul sarcomatoid	Carcinomul pleomorfic	
			Carcinomul cu celule fusiforme	
			Carcinomul cu celule gigant	
	Carcinosarcom			
	Blastomul pulmonar			
	Carcinoame neclasificate			
	Tumori de tipul glandelor salivare			
	Papilomul	Papilomul scuamos celular:	Exofitic	
Inversat				

		Papilomul glandular
		Papilomul mixt
	Adenomul	Pneumocitomul sclerozant
		Adenomul alveolar
		Adenomul papilar
		Chistadenomul mucinos
Adenomul glandular mucos		
Tumori mezenchimale	Hamartomul pulmonar	
	Condrom	
	Tumori PEComa	
	Tumori congenitale peribronsice miofibroblastice	
	Limfangiomatoză pulmonară difuză	
	Tumori miofibroblastice inflamatorii	
	Hemangioendoteliom epitelioid	
	Blastom pleuropulmonar	
	Sarcom sinovial	
	Sarcom arterio-intimal pulmonar	
	Sarcom mixoid pulmonar cu translocarea EWSR1-CREB1	
Tumori mioepiteliale	Mioepiteliom	
	Carcinom mioepitelial	
Tumori limfohistiocitice	Limfom extranodal marginal al țesutului limfoid asociat mucoasei (limfom MALT)	

	Limfom cu celule mari difuz		
	Granulomatoză limfomatoidă		
	Limfom cu celulă mare B intravascular		
	Histiocitoză pulmonară cu celule langerhans		
	Boala Erdheim+Chester		
Tumori cu origine ectopică	Tumori cu celule germinale	Teratom	Matur
			Imatur
	Timom intrapulmonar		
	Melanom		
Meningiom			
Tumori metastatice			

Tabel 1 Clasificarea tumorală pulmonară. [1]

2. ASPECTE GENERALE

Adenocarcinomul, carcinomul scuamos și carcinomul neuroendocrin reprezintă peste 98% din totalul formațiunilor tumorale cu localizare pulmonară; tumorile de natură benignă cu localizare pulmonară reprezintă sub 1 %, în timp ce leziunile maligne altele decât cele trei enunțate se situează între 3-5%. [1]

Simptomatologia determinată atât de către leziunile benigne cât și de cele maligne variază extrem de mult. Mare parte din pacienți pot fi asimptomatici la momentul prezentării, chiar dacă extensia pulmonară este extinsă, în timp ce alți pacienți cu leziuni limitate dar cel mai frecvent cu localizare endobronșică, sau invazie de perete toracic, pot prezenta o variată simptomatologie. Aceasta poate fi nespecifică și poate include: tuse, hemoptizie, durere toracică, dispnee, wheezing, febră, simptomatologie în strânsă dependență cu localizarea intratoracică. [2]

Unele formațiuni tumorale (ex. tumora carcinoidă, carcinomul adenoid chistic) se pot prezenta frecvent intratraheal sau la nivelul unei bronhii primitive ceea ce va determina tuse, wheezing sau hemoptizie. De asemenea și alte entități tumorale cu localizare endobronșică (papilomul, adenomul, limfomul pulmonar primitiv), pot debuta cu această simptomatologie. [3]

Carcinomul neuroendocrin cu celulă mare se poate prezenta cu hemoptizii, de obicei apărând la aproximativ 4 luni de la apariția simptomelor, fiind determinate de invazia și formarea de zone ulcerative la nivelul mucoasei bronșice. [4]

Tumorile cu dezvoltare intratraheală (ex. neurofibromul primar pulmonar) determină de multe ori o simptomatologie de tip obstructiv, ceea ce pledează pentru diagnostic eronat cu astmul sau alte afecțiuni obstructive. Obstrucția endobronșică determinată de oricare dintre aceste tumori pulmonare cu incidență scăzută poate duce la formarea de pneumonii postobstructive și apariția unor simptome de tip infecțios (febră, tuse productivă, transpirație).

Tumorile carcinoide pot determina manifestări de tip endocrin cu apariția unor simptome Cushing-like și acromegalie, secundară producției ectopice de ACTH, respectiv GH și factorului 1 de creștere insulin-like. Frecvent acest tip tumoral poate duce la apariția sindromului carcinoid caracterizat de apariția eritemului facial, brohospasmului, manifestări de tip digestiv – dureri abdominale, diaree, hepatomegalie determinate de apariția determinărilor secundare hepatice - afectare cardiacă secundară fibrozei valvulare. Toată această simptomatologie are ca mecanism fiziopatologic, hiperproductia serotonergică. [3]

O altă manifestare este reprezentată de apariția osteoartropatiei hipertrofice pulmonare și apariția hipocratismului la nivel digitoplantar.

Tot o afectare de tip endocrin poate fi întâlnită și în cazul tumorilor cu celule germinale, în special în cazul coriocarcinomului pulmonar. Această entitate cu localizare primară pulmonară se caracterizează prin variații ale nivelului de beta-HCG (gonadotropină corionică umană); o distincție clară se poate face prin determinări imunohistochimice, evidențiind factorul de transcripție tiroidian astfel determinându-se originea pulmonară. [2]

3.MANAGEMENT DE DIAGNOSTIC ÎN TUMORILE PULMONARE RARE

3.1 STABILIREA RISCULUI DE MALIGNITATE

3.1.1 CARACTERISTICILE PACIENTULUI

Vârsta medie de apariție a formațiunilor tumorale cu caracter malign este de ~ 70 ani. Peste vârsta de 50 ani, riscul de îmbolnăvire este de două ori mai mare. Poate cel mai mare factor de risc asociat cu apariția neoplasmului pulmonar este reprezentat de fumat. Acest aspect a fost enunțat pentru prima dată în 1950 de către Doll și Hill în Marea Britanie și de către Wynder și Graham în SUA. În 1964 în cadrul Conferinței Asociației Chirurgilor din SUA s-au prezentat consecințele tabagismului asupra sănătății și cum acest viciu influențează apariția unor forme de neoplazie, în special cu localizare pulmonară [5]. Din acel moment se mentine valabilă ipoteza conform căreia marii fumători au riscul cel mai crescut de a dezvolta anumite forme de cancer pulmonar, în timp ce cei care au renunțat de mai mult de 15 ani la fumat, indiferent de doza la care au fost expuși, prezintă un risc mult mai redus [6] .

3.1.2 TOMOGRAFIA COMPUTERIZATĂ

Reprezintă investigația imagistică de baza în diagnosticul unei leziuni cu caracter nodular, putându-se identifica dimensiunile, marginile, localizarea, cât și densitățile leziunii folosind Unitățile Hounsfield (UH). Folosirea computer tomografiei asociată cu administrarea de substanță de contrast iodată permite vizualizarea și caracterizarea heterogenității cât și a aspectelor vasculare. Fig.4.1[5].

3.1.3 TOMOGRAFIA CU EMISIE DE POZITRONI FOLOSIND FLUORODEOXIGLUCOZĂ

Reprezintă o investigație imagistică de mare acuratețe, folosită pentru vizualizarea leziunilor pulmonare cu caracter nodular de mari dimensiuni, bazându-se pe capacitatea crescută a formațiunilor de natura malignă în a capta fluorodeoxiglucoza. PET afișează frecvent rezultate fals negative în cazul nodulilor de <1cm. În același timp, pot apărea rezultate fals pozitive în cazul unor leziuni inflamatorii active. Capacitatea de captare a

fluorodeoxiglucozei poate fi măsurată din punct de vedere calitativ sau cantitativ. Pentru a evalua, din punct de vedere calitativ capacitatea de captare, se folosesc termenii “negativ/pozitiv” sau “slab/moderat/intens”, în timp ce evaluarea cantitativă a captării, folosește măsurători de tipul “SUVmax/mean-intensitatea la nivelul leziunii”. Actual, majoritatea experților nu recomandă efectuarea PET în cazul în care leziune nodulara măsoară <10mm diametrul. Fig.4.2 [6].

3.2 MANAGEMENT DE DIAGNOSTIC

Primul management de diagnostic al nodulului pulmonar a fost publicat de către ACCP (American college of Clinical Pharmacy) în 2003. Din acel moment, o serie întreagă de ghiduri și actualizări au fost publicate cu scopul stabilirii cât mai precise a unei metode cât mai exacte de diagnostic. Dintre acestea cele mai folosite sunt: Ghidul BTS (British Thoracic Society) publicat în 2015 și Ghidul RADS (Reporting and Data Systems) conceput de Societatea Fleischner și Ghidul ACR (. Ghidul publicat de Societatea Fleischner în anul 2017 propune evaluarea nodulului pulmonar în funcție de caracterul solid , subsolid, multisolid, subcentimetric cât și dacă acesta prezintă aspect de “geam mat” [7].

3.2.1 DIAGNOSTICUL FORMAȚIUNILOR PULMONARE SUGESTIVE DE A FI DE NATURĂ NEOPLAZICĂ

Asemeni tipurilor histopatologice de neoplasm pulmonar, frecvent întâlnite în practica medicală (adenocarcinom, carcinom scuamos, carcinom neuroendocrin cu celulă mică), și tumorile pulmonare cu incidență redusă, de natură malignă (carcinomul neuroendocrin cu celulă mare, limfomul pulmonar primitiv) dar și benignă (tumori carcinoide) pot prezenta atât manifestări clinice cât și aspect imagistic sugestiv pentru o afecțiune proliferativa, motiv pentru care demersul diagnostic va fi unul comun având ca principal scop confirmarea/infirmarea histopatologică [8].

Potențialul malign a unei formațiuni tumorale este evaluat inițial în funcție de factorii de risc ai pacienților și de aspectul imagistic. Pe baza acestor două elemente va fi constituit demersul diagnostic.

Există o serie de elemente care ridică suspiciunea ca un nodul pulmonar să fie de natură malignă: vârstă, istoric de fumat, antecedente de neoplazii, localizarea nodulului, aspecte ale nodulului. În funcție de aceste elemente Societatea Toracică Britanică, stratifică nodulii pulmonari în trei categorii în funcție de risc: scăzut, moderat, ridicat). Există însă o discordanță între clinicienii americani și cei britanici cu privire la procentul de risc ca un nodul să fie de natură malignă. În SUA se consideră risc scăzut, un procent de <5%, moderat între 5%-65% și în risc înalt >65%. Societatea Toracică Britanică folosește aceeași terminologie dar prezintă procente diferite, considerând că riscul scăzut este într-un procent de <10%, intermediar între 10%-70% și înalt >70%. În același timp au fost considerate important de măsurat volumul și timpul de dublare al nodulului; un nodul cu volum scăzut (<250mm³) și un timp de dublare scăzut (>500 zile) a fost considerat că prezintă un risc scăzut de malignitate. Nodulii pulmonari ce prezintă risc scăzut de a fi de natură malignă pot rămâne în atenția clinicianului doar prin evaluări imagistice periodice, în timp ce în cazul celorlalte două categorii managementul diagnostic va fi total diferit . [6] Folosind investigațiile imagistice, în principal computer tomografia cu cupe fine, putem caracteriza nodulii pulmonari în funcție de densitate:

a) noduli solizi – ridică suspiciuni de malignitate în caz de:

- noduli ≥ 8 mm de la prima evaluare
- noi noduli de 6 - 8mm la evaluări periodice
- noduli de orice mărime care cresc în dimensiuni

b) noduli parțial solizi:

- ≥ 8 mm cu componentă solidă cu dimensiuni $\geq 6-8$ mm
- ≥ 6 mm cu apariția sau creșterea în dimensiuni a componentei solide

c) noduli nonsolizi – leziuni în „geam mat,,:

- creșterea în dimensiuni sau apariția componentei solide

Rata de dublare reprezintă un element important care poate sugera posibilitatea că acea leziune pulmonară să fie de natură malignă. Rata de dublare reprezintă timpul necesar unui nodul pentru a-și dubla volumul și a fost determinată ca valoare limită de diferențiere între leziune malignă/leziune aparent inactivă <400 zile. BTS recomandă continuarea demersului diagnostic în cazul nodulilor cu rata de dublare <400 zile, continuarea

evaluărilor atunci când rata este 400-600 zile și continuarea/sistarea evaluărilor dacă rata este >600 zile [5, 6]

Odată ce am stabilit că o leziune pulmonară prezintă un risc moderat/ridicat de a fi de natură malignă, demersul diagnostic va urmări patru etape .

Prima etapă se referă la efectuarea investigațiilor necesare stabilirii unui abord diagnostic cât mai exact. De cele mai multe ori, la momentul la care suspiciunea a fost ridicată, deja a fost efectuată o investigație imagistică, de cele mai multe ori un examen CT torace, urmând ca abordarea multimodala să cuprindă efectuarea a PET CT, studiul invaziv al mediastinului în vederea stadializării sau efectuarea de investigații imagistice cerebrale, în vederea stabilirii prezenței diseminării la distanță. În cazul în care nu sunt identificate determinări secundare la distanță, este necesară evaluarea invaziei stațiilor ganglionare hilare și mediastinale. În cazul lipsei extensiei de la acest nivel, nodulul pulmonar considerat suspect ar trebui fie rezecat, fie biopsiat [6]

A doua etapă constă în alegerea de către clinician a celor mai eficiente metode de diagnostic, limitând cât de mult posibil numărul și caracterul invaziv al procedurilor alese. Situația ideală este aceea în care atât diagnosticul cât și stadializarea se fac în cursul aceluiași proceduri. [6].

A treia etapă se referă la principiul conform căreia, în cele mai multe cazuri în care se suspicionează un neoplasm pulmonar, confirmarea histopatologică este absolut necesară înainte de inițierea tratamentului. Confirmarea histopatologică poate să apară separat sau în același timp cu inițierea tratamentului. În anumite situații diagnosticul va precede decizia terapeutică, de exemplu în cazul unei formațiuni tumorale la care se asociază adenopatii mediastinale. În acest caz, biopsierea adenopatiilor ar trebui efectuată înainte de stabilirea tratamentului definitiv, dată fiind importanța statusului mediastinal cu privire la varianta optimă de tratament. O altă situație este aceea în care procedurile de diagnostic și tratament se fac printr-o singură manevră chirurgicală. Cea mai rară situație este aceea în care tratamentul este inițiat fără o confirmare histopatologică (formațiune tumorală cu risc crescut de a fi de natură malignă, la care intervenția chirurgicală este contraindicată și la care rezultatul biopsiei obținute prin puncție - biopsie transtoracică este nondiagnostic, se poate decide inițierea radioterapiei corporeale stereotactice) [9].

A patra etapă se referă la participarea pe care pacientul trebuie să o aibă în luarea deciziilor pe parcursul managementului diagnostic și a desfășurării tratamentului. Pus în situația riscului de a suferi de o afecțiune neoplazică, dar și multiplele investigații necesare, fac ca pacientul să sufere de anxietate și depresie de intensitate variabilă. Pe parcursul

acestei perioade, dar și după inițierea tratamentului este esențială participarea pacientului în luarea deciziilor diagnostice și terapeutice, acesta devenind parte activă a procesului [10].

CONTRIBUȚII PERSONALE

INTRODUCERE

Patologia tumorală pulmonară reprezintă un motiv frecvent de prezentare a pacienților în clinica de pneumologie/chirurgie toracică. Abordul diagnostic în scopul precizării tipului histologic este în funcție de localizarea tumorii (centrală, periferică, mediastinală) și este dependent aparatului/tehnichilor utilizate în serviciul respectiv, precum și de starea clinică a pacientului.

Tumorile pulmonare cu histologie rară, benigne sau maligne, reprezintă un domeniu de interes, având în vedere faptul că factorii de risc, vârsta de apariție, abordul diagnostic/terapeutic și prognosticul, sunt diferite, comparativ cu patologia tumorală frecvent întâlnită.

Deși nu există o evidență clară a prevalenței, tumorilor pulmonare rare, datele din literatura orientează către o frecvență de sub 1 % în cazul tumorilor benigne și 2-3 % în cazul tumorilor de natură malignă.

Evaluarea etiologiei tumorilor pulmonare rare, tipului histologic și a modalității de diagnostic reprezintă o temă de actualitate în patologia tumorală pulmonară.

4. OBIECTIVE

Obiectivul principal al lucrării, îl constituie analiza metodelor de diagnostic, invazive și semiinvazive, utilizate în scop diagnostic/curativ în cazul tumorilor pulmonare cu histologie rară.

Obiectivele secundare rezultate din analiza dosarelor pacienților diagnosticați cu tumori pulmonare rare au fost:

- Clasificarea în categorii în funcție de tipul tumoral: malignă, benignă sau cu risc evolutiv intermediar.
- Contribuția factorilor de risc (vârstă, fumat, expunere profesională) la apartenența la una din categoriile mai sus menționate.
- Analiza descriptivă a caracteristicilor principale ale pacienților din categoriile mai sus menționate (vârstă, sex, proveniență – urban/rural, prezentare clinică inițială).

5. MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul realizat este unul retrospectiv, observațional, transversal, desfășurat în perioada 2015-2018, pe pacienți consecutivi, adresați Institutului de Pneumoftiziologie Marius Nasta București, pentru diagnosticul/tratamentul formațiunilor tumorale pulmonare descoperite incidental sau în contextul unei simptomatologii generale sau respiratorii. Piesele de rezecție (rezecție atipică, lobectomie, pneumonectomie, biopsie mediastinală sau bronșică) trimise la laboratorul de anatomie patologică au fost analizate macroscopic și microscopic prin metodele clasice (colorație hematoxilină-eozină).

5.1 CRITERII DE INCLUDERE:

- Pacienți cu vârstă peste 18 ani;
- Obținerea consimțământului informat cu privire la prelucrarea datelor în scop științific cu respectarea anonimitatii;
- Existența în dosarele pacienților a informațiilor/datelor care au făcut obiectul analizei criteriilor mai sus menționate precum și a rezultatului histologic al pieselor rezecate;

5.2 CRITERII DE EXCLUDERE:

- vârsta mai mică de 18 ani;
- Lipsa informațiilor/datelor esențiale din dosarele pacienților, care au făcut obiectul analizei;

5.3 STRUCTURA LOTURILOR ANALIZATE

Pacienții au fost grupați în trei loturi principale, în funcție de natura tumorală diagnosticată:

- A. Pacienți cu tumori benigne
- B. Pacienți cu tumori potențial evolutiv intermediar
- C. Pacienți cu tumori maligne

Lotul B (potențial evolutiv intermediar) este format din acei pacienți la care în urma diagnosticului histopatologic, rata de proliferare celulară/multiplicare celulară constitutive este convențional considerată a fi sub pragul care definește caracterul malign. De menționat că acest aspect poate fi evolutiv în timp, influențat de factorii de mediu, expunerea profesională, vârstă, tabagism.

În cadrul celor trei loturi studiate cât și global au fost analizate elementele descrise în secțiunea „Obiective principale și secundare,, , cu analiza semnificației statistice a corelațiilor între parametri studiați.

5.4 ANALIZA STATISTICĂ A DATELOR

Pentru analiza statistică a datelor s-a folosit SPSS versiunea 26:

- Rezultatele au fost exprimate ca valori medii \pm deviații standard, mediane, sau ca număr absolut/procente.
- Pentru analiza distribuției variabilelor s-a utilizat testul Kolmogorov-Smirnov.
- Relația dintre anumite variabile categoriale a fost evaluată folosind testul Chi-Square și s-a considerat semnificație statistică la o valoare $p < 0,05$.
- Diagramele sunt grafice de tip arborescent (ierarhic), tip tabele, placintă și bare (pie and bar).

Studiul efectuat a avut aprobarea Consiliului de Etică al Institutului de Pneumoftiziologie Marius Nasta București și al Școlii Doctorale din cadrul Universității de Medicină și Farmacie „Carol Davila,, București, în vederea publicării în scop științific a datelor analizate, cu obligativitatea păstrării anonimității.

5.5 REZULTATE

Structura pe sexe a fost următoarea:

- 61 bărbați (59,8%)
- 41 femei (40,2%)

Legat de vârstă, s-a observat că incidența acestui grup particular de tumori pulmonare, crește odată cu înaintarea în vârstă, vârful incidenței fiind în intervalul 61 – 70 ani.

Vârsta medie pentru cei diagnosticați cu:

- tumori benigne - a fost de 53.47 ani \pm 12.28 ani (extremele: 25-76 ani);
- tumori intermediare – a fost de 52.41 ani \pm 13.17 (extremele: 32-80 ani);
- tumori maligne - a fost de 53.85 ani \pm 14.37 ani (extremele: 18-80 ani).

Din punct de vedere al mediului de proveniență, pacienții au fost distribuiți astfel:

- Urban - 71 (69,60%)
- Rural – 31 (30,40%)

Pacienții ce au provenit din mediul urban au avut incidența cea mai mare în cadrul tumorilor pulmonare cu histologie rară, fie benignă, intermediară sau malignă.

Din punct de vedere al statusului tabagic, pacienții au fost împărțiți în trei categorii:

- Nefumători - 49 (48%)
- Fumători - 40 (39,2%)
- Foști fumători – 13 (12,7%)

În ceea ce privește tumorile de natura benignă și malignă, majoritatea pacienților, 15 (68,2%), respectiv 26 (65%), au prezentat istoric de fumat; la polul opus aflându-se pacienții diagnosticați cu tumori pulmonare cu risc evolutiv intermediar, în cazul acestora, doar 12 (30%) dintre pacienți având istoric tabagic.

Legat de expunerea la noxe, ca un factor de risc implicat în patogeneza tumorilor pulmonare cu histologie rară, s-a observat că nu a reprezentat un factor de risc semnificativ statistic ($p=0.9$):

- Pacienți fără expunere profesională - 69 (67,60%)
- Pacienți cu expunere profesională – 33 (32,40%)

Din punct de vedere al prezentării clinice inițiale, din cei 102 pacienți diagnosticați cu tumori pulmonare rare, 79 (77,46%) au fost simptomatici la momentul evaluării, cu o creștere direct proporțională a numărului pacienților simptomatici pornind de la lotul A – cazurile de tumori benigne, până la lotul C – cazurile diagnosticate cu tumori pulmonare maligne cu histologie rară.

Principalele metode de diagnostic utilizate în confirmarea histologică tumorală au fost:

- Rezecții pulmonare clasice – 50 (49%)
- Fibrobronhoscopia – 31 (30,40%)
- Mediastinoscopia – 11 (10,80%)
- Chirurgia toracică video asistată – 10 (9,80%)

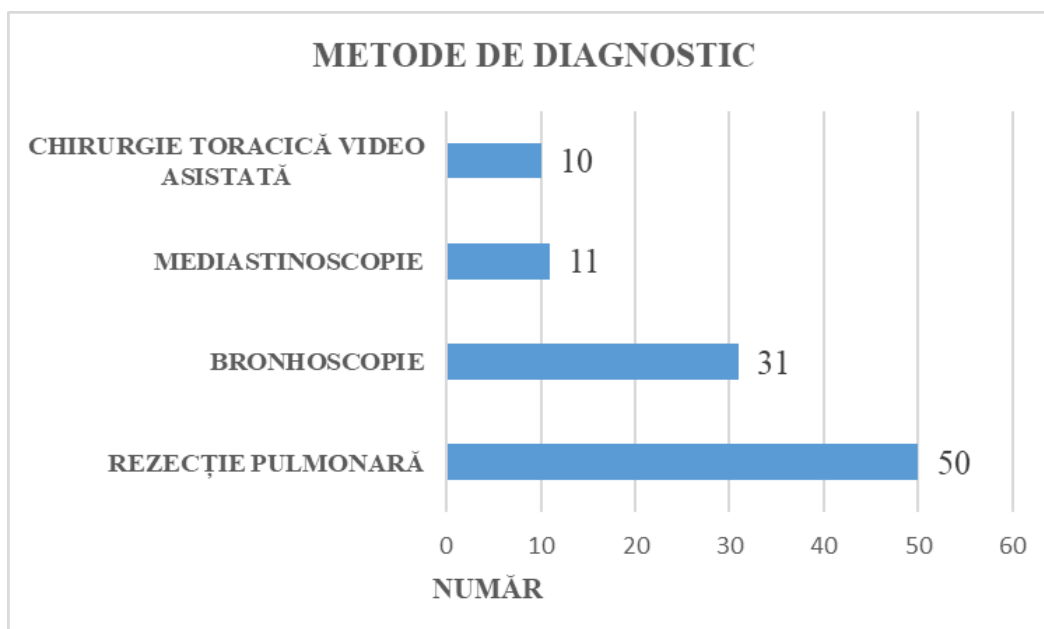


Fig.1 Tumori pulmonare rare - Metode de diagnostic utilizate

Tehnicile clasice de rezecție pulmonară au fost utilizate la 50 (49%) din cazurile confirmate ulterior cu tumori pulmonare rare. Dintre acestea, 11 (50%) au fost reprezentate de cazurile diagnosticate cu tumori de natură benignă, cu următoarea repartiție din punct de vedere histologic: hamartom pulmonar – 7 (58,3%), pseudotumora inflamatorie – 2 (66,6%), lipom pulmonar – 2 (100%).

În cazul tumorilor pulmonare cu risc evolutiv intermediar, s-au folosit tehnici clasice de rezecție pulmonară la 23 (57,5%) dintre pacienții confirmați cu acest tip tumoral, având următoarea distribuție histologică: tumora carcinoidă tipică – 10 (50%), tumora carcinoidă atipică – 8 (66,6%) și hemangioendoteliomul pulmonar – 5 (62,5%).

Asemeni tumorilor de natură benignă și cu risc evolutiv intermediar, în cazul tumorilor maligne cu histologie rară, principala metodă de confirmare/terapie chirurgicală curativă, utilizată a fost rezecția pulmonară clasică. Astfel, rezecțiile pulmonare au fost utilizate la 16 (40%) dintre pacienții confirmați ulterior cu tumori pulmonare de natură malignă. Distribuția acestor cazuri din punct de vedere histologic a fost următoarea: carcinom neuroendocrin cu celulă mare – 8 (66,6%), sarcom pulmonar primitiv – 3 (75%), angiosarcom pulmonar – 2 (100%), limfom pulmonar – forma sclerozantă – 2 (40%), limfom pulmonar cu celulă mare – 1 (5,88).

În ceea ce privește, tumorile pulmonare benigne, prin metode bronhologice clasice, au fost diagnosticați, 5 pacienți (22,73%), iar cazurile confirmate au fost următoarele: papilom bronșic – 3 (100%), fibrom bronșic – 2 (100%).

În cazul tumorilor pulmonare cu risc evolutiv intermediar, bronhoscopia a fost utilizată în 13 cazuri (32,50%), acestea având următoarea distribuție: tumoră carcinoidă tipică – 10 cazuri (50%) și tumoră carcinoidă atipică – 3 cazuri (25%).

Asemeni tumorilor pulmonare cu risc evolutiv intermediar, și în cazul tumorilor maligne, au fost confirmați prin metode bronhoscopice clasice, 13 pacienți (32,50%), cu următoarea distribuție din punct de vedere histologic: limfom pulmonar cu celulă mare – 6 (35,3%), carcinom neuroendocrin cu celulă mare – 4 (33,3%), limfom pulmonar – forma sclerozantă – 2 (40%) și sarcomul pulmonar primitiv – 1 (25%).

Mediastinoscopia, fiind apanajul tumorilor pulmonare cu extensie ganglionară, fost utilizată în cazul a 11 (10,8%) din pacienții incluși în lotul studiat, reprezentând 27,5% din

totalul cazurilor de tumori maligne rare evaluate. Distribuția acestor cazuri în funcție de tipul histologic, a fost următoarea: limfom pulmonar cu celulă mare – 10 (58,8%), limfom pulmonar – forma sclerozantă – 1 (20%).

Chirurgia toracică video-asistată a fost utilizată în diagnosticul a 10 (9,8%) dintre cazurile evaluate; 6 (27,27%) dintre cazuri au fost confirmate cu tumori de natură benignă cu următoarele subtipuri histologice: hamartom – 5 (41,6%) și pseudotumoră inflamatorie – 1 (33,3%).

Prin chirurgie toracică video asistată, au fost diagnosticate 4 (10%) cazuri de tumori pulmonare cu risc evolutiv intermediar, cu următoarele variante histologice: hemangioendoteliom pulmonar – 3 (37,5%) și tumora carcinoidă atipică – 1 (8,3%).

Din punct de vedere al tipului histologic, analizând cele trei loturi, s-au observat următoarele:

În cazul lotului A, format din pacienți cu tumori pulmonare benigne, cel mai întâlnit tip histologic a fost hamartomul pulmonar – 12 pacienți (54,50%), urmat de pseudotumora inflamatorie și papilomul bronșic – câte 3 cazuri (13,60%), fibromul bronșic – 2 cazuri (9,10%) și lipomul pulmonar – 2 cazuri (9,10%).

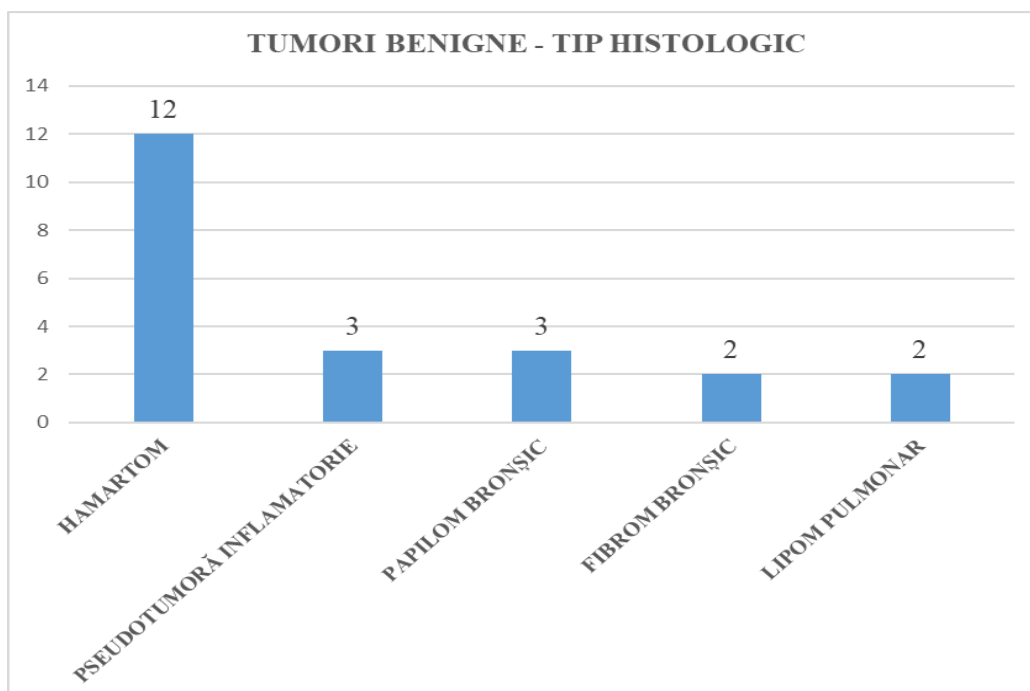


Fig.2 Tumori pulmonare benigne - Tip histologic

În cazul lotului B, format din tumori pulmonare cu risc evolutiv intermediar, cele mai multe cazuri au fost de tumori carcinoide, cu cele două subtipuri: carcinoid tipic – 20 cazuri (50%), carcinoid atipic – 12 cazuri (30%) și hemangioendoteliomul pulmonar – 8 cazuri (20%).

În cazul lotului C, format din tumori pulmonare maligne cu histologie rară, incluși în lotul C, cele mai multe cazuri au fost cele de limfom pulmonar cu celulă mare – 17 (42,50%), urmate de carcinomul neuroendocrin cu celulă mare – 12 pacienți (30%), limfom pulmonar – forma sclerozantă – 5 (12,50%) și sarcomul pulmonar primitiv cu cele două subtipuri: sarcomul pulmonar – 4 (10%) și angiosarcomul pulmonar – 2 (5%).

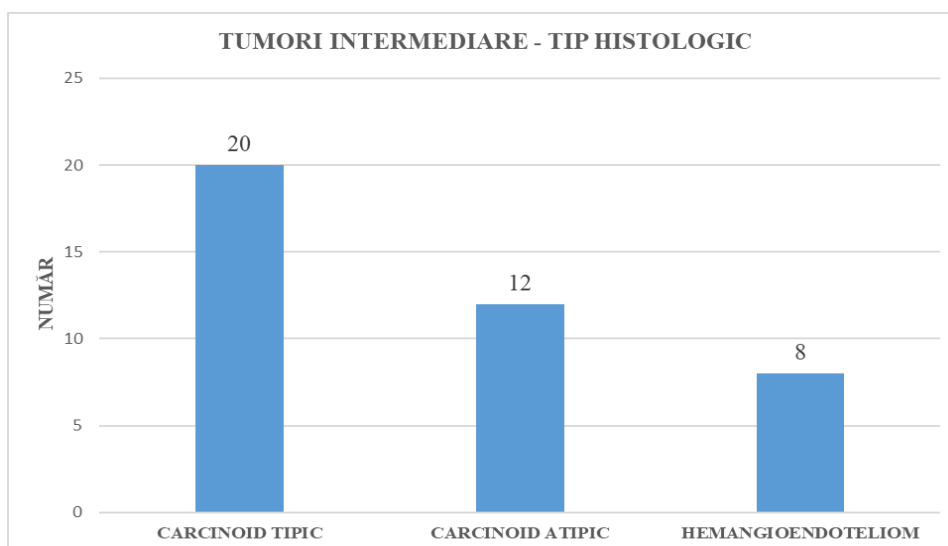


Fig.3 Tumori pulmonare intermediare - Tip histologic

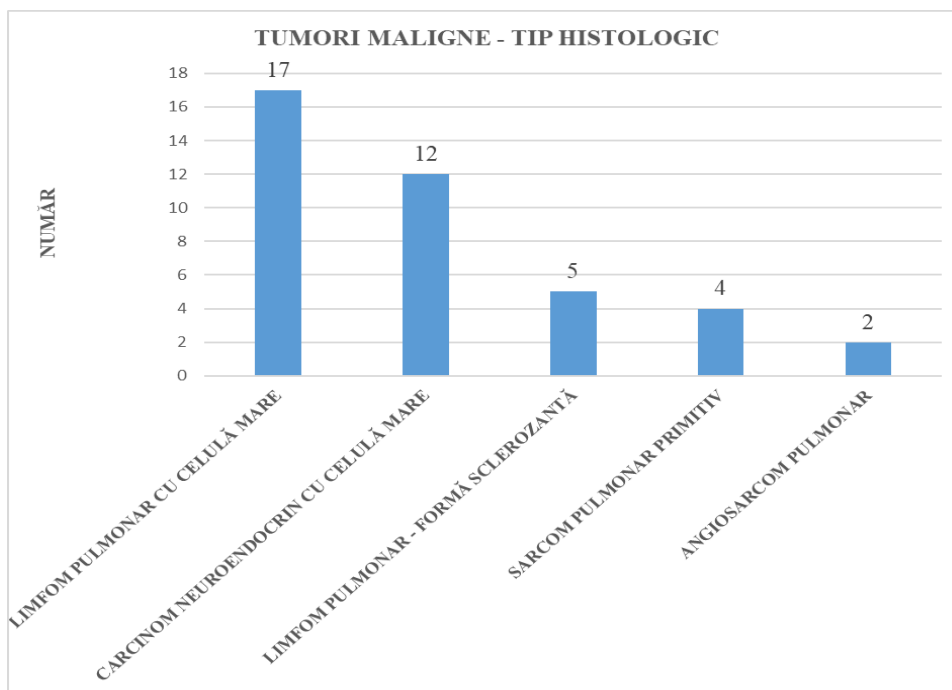


Fig.4 Tumori pulmonare maligne rare - Tip histologic

În ceea ce privește localizarea tumorală, centrală sau periferică, tumorile pulmonare încadrate în loturile B (tumori intermediare) și C (tumori maligne), au prezentat o localizare predominant centrală dar fără relevanță statistic, în timp ce cazurile încadrate în lotul A (tumori pulmonare benigne) au fost majoritar cu localizare periferică - 19 (86,40%).

Diferențierea dintre localizarea centrală și periferică s-a făcut în funcție de abordul endobronsic (limită - bronșiile segmentare-subsegmentare).

Din punct de vedere al distribuției la nivelul lobilor pulmonari, observăm o tendință a celor mai multe forme tumorale cu histologie rară, de a se dezvolta în zonele superioare pulmonare, aspect existent cu precădere în cazul tumorilor pulmonare benigne și maligne.

Referitor la potențialul metastazant, apanajul tumorilor pulmonare maligne, aproape jumate din cazuri, 19 (47,50%), nu au prezentat determinări secundare la momentul evaluării inițiale. Dintre cazurile la care s-au decelat metastaze locale sau la distanță, majoritatea localizărilor au fost pulmonare, ipsi- sau controlaterale și cerebrale. Un aspect observat și extrem de important, care ar putea fi subiectul unor cercetări viitoare, este potențialul metastazant la nivel cerebral al carcinomului neuroendocrin cu celulă mare.

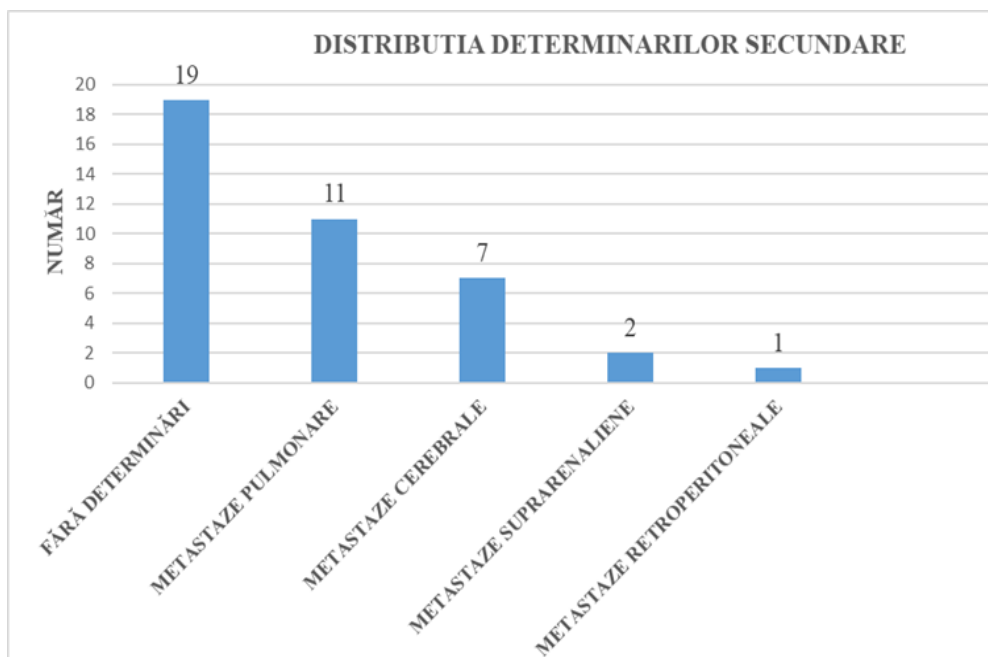


Fig.5 Tumori pulmonare rare – Localizarea determinărilor secundare

În ceea ce privește factorii de risc care pot participa la patogeneza tumorală pulmonară în general, cea cu incidența scăzută în special, am constatat că proporția cazurilor cu istoric tabagic a fost mai mare în lotul C, format din cazurile confirmate cu tumori pulmonare maligne cu incidență scăzută, comparativ cu cea a pacienților cu tumori benigne și cu risc evolutiv intermediar - ($p=0,034$). În același timp, nu s-a putut demonstra că expunerea la noxe ar avea o influență, relevantă statistic, în apariția tumorilor pulmonare cu incidență scăzută.

Status Tabagic		Diagnostic Histologic	Benign + Intermediar		Total	
			Benign + Intermediar	Malign		
Nefumator	Numar		35	14	49	
	Numar prezis		29.8	19.2	49.0	
	Fumator + Fost fumator	Numar		27	26	53
		Numar prezis		32.2	20.8	53.0
Total	Numar		62	40	102	
	Numar prezis		62.0	40.0	102.0	

Tabel 2 - Statistică comparativă între loturile cazurilor cu tumori benigne + intermediare/maligne, raportată la statusul tabagic

Legat de modul de prezentare clinic inițial (simptomatic/asimptomatic), s-a constatat faptul că pacienții confirmați cu tumori pulmonare maligne cu histologie rară, care au fost simptomatici la momentul prezentării, au fost mai numeroși față de aceia diagnosticați cu tumori benigne și cu risc evolutiv intermediar – $p = 0,001$.

Debut	Asimptomatic	Numar	Diagnostic Histologic		Total
			Benign + Intermediar	Malign	
		Numar	22	1	23
		Numar prezis	14.0	9.0	23.0
	Simptomatic	Numar	40	39	79
		Numar prezis	48.0	31.0	79.0
Total		Numar	62	40	102
		Numar prezis	62.0	40.0	102.0

Tabel 3 - Statistică comparativă între loturile cazurilor cu tumori benigne + intermediare/maligne, raportate la modalitatea de prezentare clinică

6. CONCLUZII/ LIMITELE STUDIULUI ȘI DIRECȚIILE VIITOARE

Tumorile pulmonare reprezintă un capitol important de patologie pulmonară cu care se prezintă pacienții în serviciile de pneumologie/chirurgie toracică, date fiind multiplele dificultăți care pot apărea în demersul diagnostic cât și în diferențierea față de alte forme tumorale pulmonare primare.

O definiție general acceptată a încadrării unei tumori pulmonare ca aparținând unui tip histologic rar o reprezintă aceea în care vorbim de o prevalență mai mică de 2% pentru tumorile pulmonare benigne și între 2-3% pentru cele de natură malignă .

În cercetarea de față, am încercat să evaluăm cât mai mulți pacienți diagnosticați cu forme tumorale rare cu localizare pulmonară și să identificăm elementele lipsă care ar putea facilita demersul diagnostic, pornind de la simptomatologie (de multe ori nespecifică), la aspectul imagistic/histologic în vederea diferențierii față de alte tipuri

tumorale mai des întâlnite în practica curentă, și nu în ultimul rând, analiza aspectelor epidemiologice care ar putea oferi specificitate acestui grup distinct de tumori.

În analiza descriptivă a lotului studiat, s-a observat că, proporția pacienților cu tumori pulmonare cu histologie rară, de natură benignă a fost de 22 (21,6%), intermediare - 40 (39,2%) și maligne - 40 (39,2%).

Tipurile histologice mai rar întâlnite, prezintă particularități în ceea ce privește prezentarea clinică, factorii de risc asociați, metodele de diagnostic utilizate, fie că ne referim la tumori de natură benignă, cu risc evolutiv intermediar sau de natură malignă.

Rezecțiile pulmonare au reprezentat principalul mod de diagnostic pozitiv în toate tipurile de tumori cu histologie rară, urmată de bronhoscopia clasică, mediastinoscopia și chirurgia video asistată.

În ceea ce privește factorii de risc implicați în patogeniza formațiunilor tumorale pulmonare cu histologie rară am constatat că au fost semnificativ mai mulți fumători la pacienții cu tumori maligne comparativ cu cei diagnosticați cu tumori pulmonare benigne și intermediare ($p=0,0034$). În același timp, referindu-ne la influența expunerii profesionale în patogeniza tumorală pulmonară cu incidență scăzută, am observat că nu a avut relevanță la nici una din categoriile de cazuri studiate (benign, cu risc evolutiv intermediar sau malign) – $p=0,9$.

Modul de prezentare clinic la momentul evaluării inițiale a fost semnificativ statistic, dat fiind faptul că în cazul tumorilor pulmonare cu histologie rară, au fost mai mulți pacienți cu simptomatologie prezentă la momentul inițial, comparativ cu cei diagnosticați cu tumori benigne sau cu risc evolutiv intermediar – $p=0,001$.

Metodele semiinvazive mai nou utilizate în diagnosticul formațiunilor tumorale pulmonare (EBUS, EBUS radial și bronhoscopia ghidată electromagnetic), vor facilita abordul diagnostic și stadializarea acestora.

LIMITELE STUDIULUI ȘI DIRECȚIILE VIITOARE

1. Caracterul retrospectiv al studiului.
2. Lipsa metodelor nou introduse în diagnosticul tumorilor pulmonare (puncția transtoracică ghidată CT/ecografic), EBUS clasic și radial.
3. Absența subtipării tumorilor prin imunohistochimie pentru toți pacienții.

BIBLIOGRAFIE

1. Travis, W.D., et al., *The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(9): p. 1243-1260.
2. Travis, W.D., et al., *International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma*. J Thorac Oncol, 2011. **6**(2): p. 244-85.
3. Yao, J.C., et al., *One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States*. J Clin Oncol, 2008. **26**(18): p. 3063-72.
4. Fasano, M., et al., *Pulmonary Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma: From Epidemiology to Therapy*. J Thorac Oncol, 2015. **10**(8): p. 1133-41.
5. Baldwin DR, Callister ME. *The British Thoracic Society guidelines on the investigation and management of pulmonary nodules*. Thorax. 2015;70(8):794e798.
6. Horeweg N, Scholten ET, de Jong PA, et al. *Detection of lung cancer through low-dose CT screening (NELSON): a prespecified analysis of screening test performance and interval cancers*. Lancet Oncol. 2014;15(12):1342e1350
7. 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): e93See120S.
8. C E Engeler, J H Tashjian, S W Trenkner and J W Walsh. *Ground-glass opacity of the lung parenchyma: a guide to analysis with high-resolution CT*. American Journal of Roentgenology. 1993;160: 249-251. 10.2214/ajr.160.2.8424326

9. Renda Soylemez Wiener, MD, MPH, Daniel C. Wiener, MD, and Michael K. Gould, MD, MS. Risks of Transthoracic Needle Biopsy: How High?. *Clin Pulm Med*. 2013 Jan 1; 20(1): 29–35.
10. Jessica S Wang Memoli, MD, corresponding author Paul J. Nietert, PhD, and Gerard A. Silvestri, MD, FCCP. Meta-analysis of Guided Bronchoscopy for the Evaluation of the Pulmonary Nodule. *Chest*. 2012 Aug; 142(2): 385–393.