

Predictive factors of diagnostic accuracy of CT-guided transthoracic fine-needle aspiration for solid noncalcified, subsolid and mixed pulmonary nodules

Fattori che predicono l'accuratezza diagnostica dell'agobiopsia transtoracica TC-guidata dei noduli polmonari solidi non calcifici, subsolidi e misti

Massimo De Filippo¹ • Luca Saba¹ • Giorgio Concari¹ • Rita Nizzoli² • Lilia Ferrari³
Marcello Tiseo² • Andrea Ardizzoni² • Nicola Sverzellati¹ • Ilaria Paladini¹ • Chiara Ganazzoli¹
Luca Maria Sconfienza⁴ • Giampaolo Carrafiello⁵ • Luca Brunese⁶ • Eugenio Annibale Genovese⁷
Luca Ampollini⁸ • Paolo Carbone⁸ • Michele Rusca⁸ • Maurizio Zompatori⁹ • Cristina Rossi¹

¹Radiology Unit, University of Parma, Parma Hospital, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italy

²Department of Oncology, University of Parma, Parma Hospital, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italy

³Pneumology Unit, University of Parma, Parma Hospital, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italy

⁴Radiology Unit, IRCCS Policlinico San Donato, Piazza E. Malan 2, 20097 San Donato Milanese, Milan, Italy

⁵Radiology Unit, University Hospital, Varese Hospital, Viale Borri 57, 21100 Varese, Italy

⁶Medicine and Health Sciences Unit, Molise University, Campobasso, Italy

⁷Medical Sciences Unit, Cagliari University Hospital, Cagliari, Italy

⁸Thoracic Surgery Unit, University of Parma, Parma Hospital, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italy

⁹Radiology Unit, S. Orsola University Hospital, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy

Correspondence to: M. De Filippo, Unità Operativa di Scienze Radiologiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma, Via Gramsci 14, 43100 Parma, Italy, Tel.: +39-334-6896363, Fax: +39-0521-703774, e-mail: massimo.defilippo@unipr.it

Received: 23 April 2012 / Accepted: 6 August 2012 / Published online: 25 July 2013

© Springer-Verlag 2013

Abstract

Purpose. The aim of this study was to analyse factors predicting the diagnostic accuracy of computed tomography (CT)-guided transthoracic fine-needle aspiration (TTFNA) for solid noncalcified, subsolid and mixed pulmonary nodules, with particular attention to those responsible for false negative results with a view to suggesting a method for their correction.

Materials and methods. From January 2007 to March 2010, we retrospectively reviewed the CT images of 198 patients of both sexes (124 males and 74 females; mean age, 70 years; range age, 44–90) used for the guidance of TTFNA of pulmonary nodules. Aspects considered were: lesion size and density, distance from the pleura, and lesion site. Multiplanar reformatted images (MPR) were retrospectively obtained in the sagittal and axial oblique planes relative to needle orientation.

Results. The overall diagnostic accuracy of TTFNA CT-guided biopsy was 86% for nodules between 0.7 and 3 cm, 83.3% for those between 0.7 and 1.5 cm, and 92% for those between 2 and 3 cm. Accuracy was 95.1% for

Riassunto

Obiettivo. Scopo del presente lavoro è stato individuare ed analizzare i fattori che predicono l'accuratezza diagnostica dell'ago-biopsia trans-toracica (TTFNA) guidata da tomografia computerizzata (TC) dei noduli polmonari solidi non calcifici, subsolidi e misti, con particolare attenzione ai fattori responsabili di falsi negativi, proponendo un metodo per la loro correzione.

Materiali e metodi. Tra il 2007 ed il 2010 sono state analizzate retrospettivamente le immagini TC del torace di 198 pazienti di entrambi i sessi (124 maschi e 74 femmine, età media 70 anni, range età 44–90) utilizzate per l'esecuzione di TTFNA TC-guidata di noduli polmonari. I criteri analizzati sono stati: dimensione, densità, distanza dal piano pleurico e sede dei noduli polmonari. Sono state ottenute retrospettivamente immagini in ricostruzioni multiplanari (MPR) sui piani sagittali ed assiali obliqui in relazione all'orientamento dell'ago.

Risultati. L'accuratezza complessiva della TTFNA TC-guidata per noduli polmonari compresi tra 0,7 e 3 cm è stata 86%. L'accuratezza per i noduli polmonari

solid pulmonary nodules, 84.6% for mixed nodules, and 66.6% for subsolid nodules. The diagnostic accuracy of CT-guided TTFNA in relation to the distance between the nodule and the pleural plane was 95.6% for lesions adhering to the pleura and 83.5% for central ones. The diagnostic accuracy was 84.2% for the pulmonary upper lobe nodules, 85.3% for the lower lobe and 90.9% for those in the lingula and middle lobe. In 75% of false negative and inadequate/insufficient cases the needle was found to lie outside the lesion, after reconstruction of the needle path by MPR.

Conclusions. The positive predictive factors of CT-guided TTFNA are related to the nodule size, density and distance from the pleural plane. The most common negative predictive factor of CT-guided TTFNA is the wrong position of the needle tip, as observed in the sagittal and axial oblique sections of the MPR reconstructions. The diagnostic accuracy of CT-guided TTFNA can therefore be improved by using the MPR technique to plan the needle path during the FNA procedure.

Keywords Lung nodule · Multiplanar reformatting · MPR · Trans-thoracic fine needle aspiration, TTFNA · CT-guided biopsy · Predictive diagnostic factors

compresi tra 7 e 15 mm è stata del 83,3%, per quelli compresi tra 20 e 30 mm del 92%. L'accuratezza per i noduli polmonari solidi è stata del 95%, per i noduli misti 84,6% e per noduli subsolidi 66,6%. L'accuratezza per i noduli adesi al piano pleurico è stata del 95,6% e per quelli centrali 83,5%. Per i noduli dei lobi superiori è stata 84,2%, per quelli dei lobi inferiori 85,3%, per quelli della lingula e del lobo medio 90,9%. Nel 75% dei casi falsi negativi, inadeguati o insufficienti, la punta dell'ago dopo ricostruzione MPR era localizzata all'esterno o in periferia del nodulo polmonare.

Conclusioni. I fattori diagnostici predittivi positivi della TTFNA TC-guidata sono correlati con le dimensioni, la densità e la distanza del nodulo polmonare con il piano pleurico. Il fattore predittivo negativo ricorrente della TTFNA TC-guidata è l'errata localizzazione della punta dell'ago, mal evidente nelle scansioni assiali native, osservata retrospettivamente nelle sezioni sagittali ed assiali oblique MPR. Il ricorso alle immagini MPR sagittali e assiali oblique durante l'agoaspirazione è utile per il corretto planning della traiettoria dell'ago, quest'ultimo aspetto cruciale che influenza l'accuratezza diagnostica della procedura.

Parole chiave Nodulo polmonare · Ricostruzione multiplanare · Ago-biopsia trans-toracica · Biopsia TC-guidata · Fattori diagnostici predittivi

Introduction

Computed tomography (CT)-guided trans-thoracic fine-needle aspiration (TTFNA) biopsy is currently considered a reliable diagnostic technique for the diagnosis of pulmonary nodules and masses, especially for malignant pulmonary lesions [1–4]. Several studies emphasise the overall accuracy of CT-guided TTFNA in the characterisation of pulmonary lesions, which ranges from 74% to 95%, depending on nodule size, operator experience, and the type of statistical analysis used [1, 5–13]. In agreement with other authors, we believe that the diagnostic accuracy of CT-guided TTFNA is comparable to that of histology in cases of malignancy, but lower in cases of benignity (granuloma, parenchymal lymph node, hamartoma) [14, 15]. However, the accuracy of CT-guided TTFNA can be improved by on-site cytology [16–18]. CT-guided TTFNA is generally considered a safe procedure with limited morbidity and extremely low mortality [1–3]. The most frequent complications are pneumothorax and haemorrhagic suffusion; the mortality rate is <0.1% [2, 5, 19–26].

Different types of needles with different calibre and

Introduzione

L'agobiopsia transtoracica con ago sottile (TTFNA) guidata da tomografia computerizzata (TC) è considerata una procedura affidabile per la diagnosi di natura dei noduli e delle masse polmonari, in particolare per le lesioni maligne [1–4]. L'accuratezza diagnostica della TTFNA TC-guidata nella caratterizzazione delle lesioni polmonari varia dal 74% al 95%. Tale variabilità è imputabile alle dimensioni delle lesioni, all'esperienza dell'operatore e del tipo di analisi statistica [1, 5–13]. In accordo con altri autori riteniamo che l'accuratezza nella diagnosi delle lesioni polmonari con TTFNA TC-guidata sia sovrapponibile a quella dell'istologia nei casi di malignità, ma inferiore nel caso di benignità (es. diagnosi di natura di granuloma, linfonodo parenchimale, amartoma) [14, 15]. L'accuratezza della TTFNA TC-guidata può essere migliorata con la presenza on site di un citologo [16–18]. Numerosi autori sono concordi nel ritenere la TTFNA TC-guidata una procedura sicura, con morbilità e mortalità estremamente bassa (inferiore allo 0,1%) [1–3]. Le complicanze più frequenti della TTFNA TC-guidata sono lo pneumotorace (range 4%–62%) e la soffiusione emorragica (range 4%–27%) [2, 5, 19–26].

Diversi tipi di aghi possono essere utilizzati per eseguire

sampling approach (cutting or non-cutting) can be used to perform pulmonary biopsies. However, the smaller the needle, the lower the rate of complications and amount of blood contamination, and the greater the likelihood of obtaining a highly cellular sample.

Our primary objective was to evaluate factors predicting the diagnostic accuracy of CT-guided TTFNA of solid noncalcified, subsolid and mixed pulmonary nodules and to analyse which factors are mainly responsible for false negative results, with a view to suggesting a method for their correction.

Materials and methods

Study population

We conducted a retrospective review of the noncontrast-enhanced chest CT images of 198 patients (124 men and 74 women; mean age, 70 years; age range, 44–90) who underwent CT-guided TTFNA between January 2007 and June 2010 for pulmonary lesions suspicious for primary or secondary neoplasm. All patients underwent only one biopsy, regardless of the presence of more than one suspicious nodule. On-site cytological assistance was available in all cases. The study considered only pulmonary nodules measuring between 7 and 30 mm in diameter. Patients with lesions larger than 3 cm, or with mediastinal or chest wall lesions were excluded.

Biopsy procedure

A multidetector CT helical scanner (Somatom Emotion 6, Siemens, Erlangen, Germany) was used, with the simultaneous acquisition of six slices per full rotation. The technical parameters were: 90 mAs, 130 kV, collimation 6×2 mm, slice 2.5 mm, reconstruction increment 1 mm. The TTFNA CT-guided procedure was performed as an inpatient or outpatient procedure, after obtaining the patient's informed consent. Any anticoagulation or antiaggregant therapy was promptly discontinued. An intravenous 20-gauge cannula was inserted to have a venous access ready in the event of complications. Patient position (supine, prone, or lateral) was decided on the basis of the location of the target lesion relative to the pleural fissures, large bronchi, vascular structures, and bones and distance from the chest wall, as shown on the previous CT scan. A metallic centimetre grid was used to identify the skin landmark around which to prepare the sterile field. Occasionally, local anaesthesia was provided with a solution of lidocaine 1%.

A 22-gauge Chiba needle with centimetre markings and

le biopsie polmonari, questi differiscono per calibro e metodo di campionamento. Per un prelievo citologico minore è il calibro dell'ago maggiore è la possibilità di ottenere un prelievo idoneo ricco di cellule tissutali e con poche emazie. Al contrario maggiore è il calibro dell'ago utilizzato, minore è la possibilità di ottenere un campione cellulare idoneo per la prevalenza di emazie.

Scopo dello studio è stato individuare i fattori che predicono l'accuratezza diagnostica dell'agobiopsia transtoracica TC-guidata dei noduli polmonari solidi non calcifici, subsolidi e misti; identificare eventuali fattori responsabili di falsi negativi proponendo un metodo per la loro correzione.

Materiali e metodi

Studio della popolazione

Tra il 1 gennaio 2007 e il 10 giugno 2010 sono state analizzate retrospettivamente immagini TC del torace senza mezzo di contrasto di 198 pazienti (124 maschi e 74 femmine, età media 70 anni, range età 44–90) sottoposti a TTFNA TC-guidata per lesioni polmonari sospette di eteroplasia primitiva o secondaria. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'agobiopsia di un solo nodulo polmonare indipendentemente dalla presenza di altri noduli sospetti. Per tutte le procedure si è fatto ricorso alla citoassistenza. Sono stati inclusi nel nostro studio solo noduli polmonari del diametro compreso tra i 7 e i 30 mm. Sono stati esclusi pazienti con lesioni: maggiori di 3 cm di diametro, mediastiniche e della parete toracica.

Procedura

Tutti gli esami sono stati effettuati con scanner TC Somatom Emotion 6 (Siemens, Erlangen, Germania) con i seguenti parametri tecnici: 90 mAs, 130 kV, collimazione 6×2 mm, spessore di strato 2,5 mm, recond increment 1 mm. Le procedure di TTFNA TC-guidata sono state eseguite in regime di ricovero ospedaliero o di day hospital previo consenso informato. Eventuali terapie scoagulanti o antiaggreganti sono state interrotte tempestivamente. Su ogni paziente è stato posto un accesso venoso periferico con agocannula, utilizzabile per la somministrazione di farmaci in caso di complicanze periprocedurali. Il decubito sul lettino (supino, prono o laterale) è stato deciso sulla base della precedente indagine TC in funzione della posizione della lesione target rispetto a scissure pleuriche, grossi bronchi, strutture vascolari, ossa e distanza dalla parete toracica. Una rete metallica centimetrata è stata utilizzata per individuare il punto di repere cutaneo attorno al quale si è preparato il campo sterile. In alcuni casi è stata praticata anestesia locale con soluzione di lidocaina 1%.

Dopo aver introdotto un ago Chiba Point centimetrato da 22 G della lunghezza adeguata, è stata effettuata una successiva scansione TC per verificare l'effettiva localizzazione intralesionale della punta dell'ago, possibilmente nel contesto di tessuto solido non calcifico. Non sono stati utilizzati aghi trancianti. Per aspirare il materiale biologico abbiamo collegato una siringa da 20 ml inserita su manico Franzen.

appropriate length was introduced and a CT scan obtained to check the correct localisation of the needle tip within the lesion, possibly in the context of noncalcified solid tissue. No cutting needles were used. A 20-ml syringe mounted on a Franzen handle was used to collect the biological material.

The cytological sample was assessed by a cytologist in real time after being smeared on a glass slide, immersed in 95% alcohol and stained with Giemsa. The procedure was repeated whenever real-time cytology proved nondiagnostic. Any sample which, despite a sufficient number of cells, did not allow cell characterisation was considered inadequate. Samples with too small a number of cells to characterise were considered insufficient.

In 78 patients, open biopsy or surgical excision of the lung lesion was performed within 4 months of CT-guided TTFNA, and so in these selected cases we were able to compare the results of histology and cytology.

Image analysis

All images of the procedures were saved in the hospital's picture archiving and communication system (PACS) and were reviewed separately by two radiologists (MDF and MZ) with 11 years of experience each in thoracic radiology and CT-guided pulmonary biopsies. The images were also retrospectively postprocessed with multiplanar reformations (MRP) along the needle axis to evaluate the needle path and its inclination in the three spatial planes.

Criteria used to assess of the sampled nodule

Size: nodules were classified into three different groups (0.7 cm to 1.5 cm; 1.5 to 2 cm; 2 to 3 cm).

Density: solid nodules were defined as having a density similar to vessels with no intravenous contrast agent; subsolid nodules or ground-glass opacities (GGOs) were defined as focal nodular areas of increased lung attenuation with preserved air bronchogram; mixed nodules were defined as having both solid and ground glass density [27].

Depth: location with respect to the pleura was classified as adhering to the pleura, within 1 cm, within 1 and 2 cm, within 2 and 3 cm, over 3 cm.

Anatomical location: nodules were classified as located in the upper lobe, the middle lobe/lingula, or lower lobe.

Statistical analysis

The variables considered for statistical analysis were: the age and sex of the patient; size ($0.7 < x < 3$ cm) and density

L'idoneità o meno del materiale prelevato è stata validata immediatamente al microscopio ottico dal citopatologo previo striscio su vetrino, immersione in alcol al 95% e colorazione con Giemsa. La procedura è stata ripetuta in caso d'inadeguatezza o insufficienza del campione. È stato considerato inadeguato il campione che pur avendo un numero sufficiente di cellule non ha permesso la caratterizzazione delle stesse. È stato considerato insufficiente il campione con un numero troppo scarso di cellule per essere caratterizzato.

In 78 pazienti la biopsia o l'escissione chirurgica del nodulo polmonare sono state effettuate entro 4 mesi dalla TTFNA TC-guidata; in questi casi selezionati il referto istologico è stato confrontato con quello citologico.

Analisi delle immagini

Le immagini TC utilizzate durante la TTFNA sono state salvate nell'archivio digitale del nostro ospedale e sono state esaminate in cieco retrospettivamente da due radiologi esperti (MDF e MZ). Le immagini sono state valutate inoltre, anche attraverso l'analisi retrospettiva di riformattazioni multiplanari (MPR) sull'asse dell'ago, per valutare la traiettoria e l'inclinazione dello stesso nei tre piani dello spazio; quest'ultimo aspetto non è stato valutato durante la procedura clinica.

Criteri di valutazione del nodulo sottoposto ad ago-biopsia

Dimensioni: i noduli polmonari sono stati classificati in tre differenti gruppi: tra 7 e 15 mm, tra 16 e 20 mm e tra 21 e 30 mm.

Densità: sono stati considerati noduli solidi quelli aventi una densità simile ai vasi, in assenza di mezzo di contrasto per via endovenosa; per noduli subsolidi o a densità ground glass (GGO) abbiamo considerato le focalità con attenuazione parziale del parenchima polmonare in cui erano documentabili nel proprio contesto vasi, aria e setti interlobulari; sono stati classificati come noduli misti quelli che presentavano entrambe le densità (solida e subsolida) [27].

Profondità: in relazione alla posizione del nodulo rispetto al piano pleurico sono state distinte profondità entro 10 mm, tra 11 e 20 mm, tra 21 e 30 mm, oltre i 30 mm.

Localizzazione anatomica del nodulo: lobi superiori, lobo medio/lingula e lobi inferiori.

Analisi statistica

Gli aspetti considerati per l'analisi statistica sono stati: età e sesso del paziente; dimensioni e densità del nodulo polmonare; distanza tra il nodulo polmonare e il piano pleurico in corrispondenza del punto d'introduzione dell'ago; posizione anatomica del nodulo, posizione della punta dell'ago e traiettoria dell'ago nelle ricostruzioni MPR, confronto tra i referti citologici e quelli istologici.

L'accuratezza diagnostica complessiva della procedura per i noduli polmonari sottoposti prima a TTFNA TC-guidata, poi a biopsia chirurgica è stata calcolata con la formula:

of the pulmonary nodule (solid, mixed, subsolid); distance between the plane of the nodule and the pleura at the point of insertion of the needle; nodule position; location of needle tip and needle path on the MPR study; comparison of the cytological and histological report.

The overall diagnostic accuracy of the procedure for the nodules studied with CT-guided TTFNA followed by surgical biopsy was expressed with the formula: true positive (TP)+true negative (TN)/TP+TN+false positive (FP)+false negative (FN); sensitivity as: TP/TP+FN; specificity as: TN/TN+FP; positive predictive value (PPV) as: TP/TP+FP; and negative predictive value (NPV) as: TN/TN+FN [28]. We used descriptive statistical tests for nominal data, such as Pearson's chi-square test.

Results

Cellular material was collected in 178/198 of the nodules (89.9%) between 0.7 and 3 cm. Of the remaining 20/198 cases (10.1%), eight were inadequate and 12 insufficient.

Tumour cells were found in 136/178 cases (76.4% appropriate samples, 68.7% overall). Among the remaining 42 cases (31.3%), in which no cancer cells were found, 21 samples contained red blood cells, 17 samples had inflammatory cells (mainly histiocytes), two samples contained cells and material compatible with tuberculosis, one sample was consistent with sarcoidosis and one with parietal cells of bronchogenic cysts.

Open biopsy or tumour resection was performed in 78 cases (57.3%), and in particular in:

- 60/136 cases with neoplastic cytology;
- 12/42 with non-neoplastic cytology;
- 6/20 inadequate or insufficient samples.

Among these 78 cases, we found 60 TP cases, two TN cases, 10 FN cases, no FP case, and six cases of inadequate or insufficient samples.

Out of 42 nodules in patients who did not undergo surgery, 30 were retrospectively regarded as TN on the basis of the CT follow-up and clinical evolution.

Of the 76 cases with neoplastic cellularity which did not undergo open biopsy, six were regarded as FP (well-differentiated adenocarcinoma at cytology), since a reduction in nodule volume was observed on follow-up CT at 3, 6, 12 months so that no open biopsy was performed; these patients were very elderly and had cardiopulmonary comorbidities. In 31 of these 76 cases, staging with positron emission tomography (PET) and total-body CT showed nodal metastatic involvement which precluded surgery; 13 died due to other causes, 16 refused open biopsy, 10 received treatment at other hospitals.

veri positivi (VP)+veri negativi (VN)/VP+VN+falsi positivi (FP)+falsi negativi (FN). Sono stati calcolati la sensibilità (VP/VP+FN), la specificità (VN/VN+FP), il valore predittivo positivo (VPP=VP/VP+FP) e il valore predittivo negativo (VPN=VN/VN+FN) dei campioni in esame. L'accuratezza diagnostica relativa ai singoli parametri analizzati è stata calcolata sulla base dei dati relativi alla sensibilità e specificità, espressi nella Tabella 1 [28]. Abbiamo usato test statistici descrittivi per i dati nominali, come il chi-quadro di Pearson.

Risultati

Sono risultate diagnostiche 178 su 198 (89,9%) ago-biopsie di noduli polmonari di dimensioni comprese tra 7 e 30 mm. Dei restanti 20 prelievi biotici (10,1%), 8 erano inadeguati e 12 insufficienti.

Cellule neoplastiche sono state riscontrate in 136 dei 178 casi (76,4% del totale dei prelievi idonei; 68,7% del totale dei noduli). Dei restanti 42 casi (31,3%) di prelievi ricchi di cellularità senza cellule neoplastiche: 21 contenevano globuli rossi, 17 cellule infiammatorie (prevalentemente istiociti), 2 cellule e materiale compatibili con infezione tubercolare, 1 era riconducibile a sarcoidosi e 1 a cellule parietali di cisti bronchogenica.

Dei 136 casi in cui sono risultate al prelievo citologico cellule neoplastiche, la resezione o la biopsia chirurgica del nodulo è stata eseguita in 78 casi (57,3%), in particolare:

- 60 pazienti operati su 136 con citologia neoplastica;
- 12 pazienti operati su 42 con citologia non-neoplastica;
- 6 pazienti operati su 20 campioni inadeguati o insufficienti.

Tra questi 78 casi abbiamo riscontrato 60 casi veri positivi (pazienti risultati positivi per neoplasia alla TTFNA e alla biopsia chirurgica), 2 casi veri negativi (pazienti risultati negativi alla TTFNA, ma che nel dubbio clinico hanno eseguito la biopsia chirurgica, anch'essa negativa), 10 casi falsi negativi (pazienti risultati negativi alla TTFNA, ma positivi alla biopsia chirurgica), nessun caso di falso positivo e 6 casi di campioni inadeguati o insufficienti.

Su 42 noduli non sottoposti ad intervento chirurgico: 30 sono stati retrospettivamente considerati come veri negativi (sulla base del follow-up con TC e sull'evoluzione clinica).

Dei 76 casi con cellularità neoplastica non sottoposti a biopsia chirurgica, 6 sono stati considerati falsi positivi (adenocarcinoma ben differenziato alla citologia mediante prelievo TC) in quanto era stata osservata una riduzione del volume del nodulo nel follow-up TC a 3, 6 e 12 mesi, per cui non è stata eseguita la biopsia chirurgica; tali pazienti erano molto anziani e presentavano gravi comorbidità cardiopneumologiche. In 31 dei 76 casi, alla stadiazione mediante tomografia a emissione di positroni (PET) e TC total body, erano presenti secondarismi linfonodali che escludevano la chirurgia; 13 sono deceduti per altre cause, 16 hanno rifiutato la biopsia chirurgica, 10 si sono rivolti per le cure del caso ad altre sedi.

Table 1 Summary of the sensitivity, specificity and diagnostic accuracy values in relation to size and type of nodule, distance of nodule from pleural plane and nodule location

Variable	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)	Significance
Nodule size				<i>p</i> =0.064
7≤x≤15 mm	80.9 (17/21)	86.7 (13/15)	83.03.00	
16≤x≤20 mm	69.2 (9/13)	80 (8/10)	73,9	
21≤x≤30 mm	94.4 (34/36)	85/ (12/14)	92	
Nodule type				<i>p</i> <0.05
Solid	92.5 (50/54)	87.5 (28/32)	95,1	
Mixed	87.5 (7/8)	80 (4/5)	84,6	
Subsolid	75 (3/4)	50 (1/2)	66.06.00	
Distance of the nodule from the pleural plane				<i>p</i> =0.54
Nodule adhering to pleura				
0<x≤10 mm	100 (15/15)	87.5 (7/8)	95,6	
11≤x≤20 mm	81.8 (9/11)	87.5 (7/8)	84,2	
21≤x≤30 mm	73.3 (11/15)	100 (11/11)	86,6	
>31 mm	90 (9/10)	75 (3/4)	85,7	
Nodule location				<i>p</i> =0.269
Upper lobe	85.4 (35/41)	81.2 (13/16)	84,2	
Lower lobe	86.9 (20/23)	83.3 (15/18)	85.03.00	
Middle lobe and lingula	83.3 (5/6)	100 (5/5)	90.09.00	

Tabella 1 Sintesi dei valori di sensibilità, specificità e accuratezza diagnostica relativamente a dimensione e tipo di nodulo, distanza del nodulo dal piano pleurico e sede del nodulo

Variabili	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Accuratezza (%)	Significatività
Dimensione del nodulo				<i>p</i> =0,064
7≤x≤15 mm	80,9 (17/21)	86,7 (13/15)	83,3	
16≤x≤20 mm	69,2 (9/13)	80 (8/10)	73,9	
21≤x≤30 mm	94,4 (34/36)	85/ (12/14)	92	
Tipo di nodulo				<i>p</i> <0,05
Solido	92,5 (50/54)	87,5 (28/32)	95,1	
Misto	87,5 (7/8)	80 (4/5)	84,6	
Subsolido	75 (3/4)	50 (1/2)	66,6	
Distanza del nodulo dal piano pleurico				<i>p</i> =0,54
Nodulo adeso alla pleura				
0<x≤10 mm	100 (15/15)	87,5 (7/8)	95,6	
11≤x≤20 mm	81,8 (9/11)	87,5 (7/8)	84,2	
21≤x≤30 mm	73,3 (11/15)	100 (11/11)	86,6	
>31 mm	90 (9/10)	75 (3/4)	85,7	
Sede del nodulo				<i>p</i> =0,269
Lobo superiore	85,4 (35/41)	81,2 (13/16)	84,2	
Lobo inferiore	86,9 (20/23)	83,3 (15/18)	85,3	
Lobo medio e lingula	83,3 (5/6)	100 (5/5)	90,9	

Considering only the 78 pulmonary nodules investigated with open biopsy, the overall diagnostic accuracy was 86% (60+2/60+2+0+10); overall sensitivity was 85.7% (60/60+10); overall specificity was 100% (2/2+0); overall PPV was 100% (60/60+0) and overall NPV was 17% (2/2+10).

Considering the TP, TN, FP and FN, a statistical analysis was performed of the single aspects investigated in de-

Nel complesso l'accuratezza diagnostica considerando esclusivamente i 78 noduli polmonari sottoposti a biopsia chirurgica è stata 86% (60+2/60+2+0+10), la sensibilità complessiva 85,7% (60/60+10), la specificità complessiva 100% (2/2+0), il VPP complessivo è stato 100% (60/60+0) e il VPN complessivo è stato 17% (2/2+10).

Considerando i VP, VN, FP e FN, complessivamente è stata fatta un'analisi statistica dei singoli aspetti indagati,

termining the success of the procedure, by calculating the diagnostic accuracy. The numerical values and percentages relating to the sensitivity and specificity used in the calculation of accuracy are reported in Table 1

With respect to nodule size, the diagnostic accuracy of CT-guided TTFNA (expressed as the mean between sensitivity and specificity) was:

- 83.3% for nodules between $0.7 < x < 1.5$ cm;
- 73.9% for nodules between $1.5 < x < 2$ cm;
- 92% for nodules between $2 < x < 3$ cm.

The result of the statistical analysis (with respect to nodule size) with Pearson's chi square test was $p=0.064$.

With regard to solid noncalcified nodules, the overall accuracy of CT-guided TTFNA was:

- 85.3% for nodules between 0.7 and 2 cm;
- 95.1% for nodules between 0.7 and 3 cm.

The overall accuracy of CT-guided TTFNA for mixed nodules between 0.7 and 3 cm was 83.7%.

The accuracy of CT-guided TTFNA for subsolid nodules was:

- 37.5% for nodules between 0.7 and 2 cm;
- 66.6% for nodules between 0.7 and 3 cm.

The result of the statistical analysis (with respect to nodule size and density) with Pearson's chi square test was $p < 0.05$.

With respect to the distance between the nodule and the pleural surface, diagnostic accuracy was 95.6% for nodules adhering to the pleura.

For nodules not in contact with the pleural plane, diagnostic accuracy was:

- 84.2% for a distance from 0 to 1 cm;
- 86.6% for a distance from 1 to 2 cm;
- 85.7% for a distance from 2 to 3 cm;
- 77.7% for a distance over 3 cm.

The result of the statistical analysis (with respect to the distance between the nodule and the pleural surface) using Pearson's chi square test was $p=0.54$.

With regard to nodule location within the lung, diagnostic accuracy was:

- 84.2% pulmonary upper lobes;
- 85.3% pulmonary lower lobes;
- 90.9% pulmonary lingula and middle lobes.

The result of the statistical analysis (with respect to nodule location within the lung) using Pearson's chi square test was $p=0.269$.

In 12/16 false negative, inadequate, and insufficient cases (75%), both radiologists agreed that the needle path and inclination as evaluated with MPR in coronal and sagittal planes was wrong and the needle tip was misplaced outside the lesion (interoperator correlation=100%, $p < 0.05$).

Complications included pneumothorax in 56 patients

nel determinare il successo della procedure, calcolandone l'accuratezza diagnostica. I valori numerici e le percentuali relativi alla sensibilità e alla specificità utilizzati per il calcolo dell'accuratezza sono espressi nella Tabella 1.

In relazione alle dimensioni dei noduli l'accuratezza diagnostica della TC-guidata TTFNA TC-guidata e biopsia chirurgica, espressa come media tra sensibilità e specificità, è stata:

- noduli tra 7 e 15 mm: 83,3%;
- noduli tra 16 e 20 mm: 73,9%;
- noduli tra 21 e 30 mm: 92%.

Il valore dell'analisi statistica (in relazione alla dimensione dei noduli) utilizzando il test chi quadrato di Pearson è stato $p=0,064$.

Per i noduli solidi non calcifici l'accuratezza complessiva della TTFNA TC-guidata, è stata:

- noduli tra 7 e 20 mm: 85,3%;
- noduli tra 7 e 30 mm: 95,1%.

L'accuratezza complessiva della TTFNA TC-guidata, per i noduli misti tra 7 e 30 mm è stata 84,6%. L'accuratezza della TTFNA TC-guidata per i noduli subsolidi è stata:

- noduli tra 7 e 20 mm: 37,5%;
- noduli tra 7 e 30 mm: 66,6%.

Il valore delle analisi statistiche (rispetto alle dimensioni del nodulo e della densità) utilizzando il test chi quadrato di Pearson è stato $p < 0,05$.

In relazione alla distanza del nodulo polmonare dal piano pleurico, l'accuratezza diagnostica, è stata 95,6% per i noduli aderenti alla pleura. Per i noduli non in contatto con il piano pleurico, l'accuratezza diagnostica è stata:

- distanza da 0 a 10 mm: 84,2%;
- distanza da 11 a 20 mm: 86,6%;
- distanza da 21 a 30 mm: 85,7%;
- distanza di oltre 30 mm: 77,7%.

Il valore dell'analisi statistica (in relazione alla distanza del nodulo dal piano pleurico) utilizzando il test chi quadrato di Pearson è stato $p=0,54$.

In relazione alla sede anatomica del nodulo polmonare l'accuratezza diagnostica è stata:

- lobi polmonari superiori: 84,2%;
- lobi polmonari inferiori: 85,3%;
- lingula e lobo polmonare medio: 90,9%.

Il valore dell'analisi statistica in relazione alla posizione anatomica del nodulo polmonare utilizzando il test chi quadrato di Pearson è stato $p=0,269$.

In 12 su 16 casi falsi negativi, inadeguati o insufficienti (75%), entrambi i radiologi concordano nel ritenere errata la traiettoria e l'inclinazione dell'ago, valutate mediante ricostruzioni MPR retrospettive sui piani coronali e sagittali (Figg. 1 e 2); in particolare la punta dell'ago era all'esterno o in periferia della lesione target (correlazione interoperatore del 100%, $p < 0,05$).

Tra le complicanze, lo pneumotorace è stato osservato in 56 pazienti (28,3%); in nessuno di questi casi è stato necessario ricorrere al drenaggio pleurico. Altre complicanze sono state la soffiatura emorragica in 53 casi (26,8%) e 2 casi di emottisi; non si è verificata alcuna complicanza maggiore.

(28.3%), none of whom required pleural drainage, haemorrhagic effusion in 53 cases (26.8%), and haemoptysis in two cases; there were no major complications.

Discussion

Our retrospective analysis demonstrated that the overall diagnostic accuracy of CT-guided TTFNA for pulmonary solid, mixed and subsolid nodules between 0.7 and 3 cm was 86%. These results are comparable to those reported in the literature, where the accuracy values range from 74% to 96% [1, 3, 6–12].

The highest values of accuracy of CT-guided TTFNA were reported by Layfield et al. [1] (93%) and by Li et al. [22] (96%) who included in their analysis also lesions likely to increase the diagnostic accuracy of such a procedure (for example, Li et al. [22] included 70 lesions with sizes ranging from 1.6 to 8.2 cm). Where only small malignant lesions (<2 cm) are considered, the accuracy of CT-guided TTFNA has been reported to range from 51% to 84% [1, 22, 29].

The large variations in accuracy reported in the literature for pulmonary CT-guided TTFNA is not only due to different sampling modalities, operator experience, nodule size, or presence of cytological assistance during the procedure, but also dependent on nodule density. In our experience, the accuracy of CT-guided TTFNA for solid nodules from 0.7 to 3 cm was 95%, and 85% for solid nodules smaller than 2 cm.

Shimizu et al. [27] reported that the accuracy of CT-guided TTFNA decreased from 51% to 35% when dealing with GGO nodules ranging in size from 0.7 to 1.5 cm.

In our series, the overall accuracy for subsolid nodules from 0.7 to 3 cm was 66.6%, whereas that for nodules smaller than 2 cm was 37%. We observed 84.6% accuracy for mixed nodules from 0.7 to 3 cm, similar to the value reported by Shimizu et al. [27]. The poor accuracy of CT-guided TTFNA for this type of lesion can be explained by low lesion cellularity which markedly impairs the sampling capacity of a fine needle [27]. Therefore it is reasonable to choose cutting needles rather than non-cutting ones when performing CT-guided biopsies to characterise the nature of GGO nodules [5, 30]. One limitation of this study is the failure to use cutting needles for the study of this type of nodule.

Considering the distance between the nodule and the pleura, the accuracy of CT-guided TTFNA ranged from 95.6% for lesions adhering to the pleura to 83.5% for central ones. These data are comparable to those reported by Layfield et al. [1]. Conversely, Arslan et al. [8] do not show significant changes in accuracy in relation to nod-

Discussione

L'accuratezza diagnostica complessiva della TTFNA TC-guidata per i noduli polmonari solidi, misti e subsolidi tra 7 e 30 mm è stata elevata (86%) ed in linea con i valori riportati in letteratura (accuratezza variabile dal 74% al 96%) [1, 3, 6–12].

Elevati valori di accuratezza diagnostica della TTFNA TC-guidata sono stati ottenuti da Layfield et al. [1] (93%) e da Li et al. [22] (96%); in questi studi furono tuttavia incluse numerose lesioni polmonari di diametri maggiori di 3 cm che verosimilmente hanno contribuito ad incrementare l'accuratezza diagnostica della procedura. Tali autori infatti osservarono, per lesioni maligne di piccole dimensioni (<2 cm), un'accuratezza variabile dal 51% al 84% [1, 22, 29].

L'elevata variabilità dell'accuratezza della TTFNA TC-guidata per le lesioni polmonari è legata non solo alle diverse modalità di campionamento, all'esperienza dell'operatore, alle dimensioni del nodulo o alla citoassistenza on site, ma anche alla densità del nodulo.

Nella nostra esperienza, l'accuratezza diagnostica della TTFNA-TC-guidata per i noduli polmonari solidi di dimensioni comprese tra 7 e 30 mm è stata del 95,1%; per i noduli inferiori a 2 cm è stata dell'85%.

Shimizu et al. [27] hanno osservato che l'accuratezza della TTFNA TC-guidata diminuisce dal 51% al 35% quando si considerino noduli GGO di dimensioni comprese tra 7 e 15 mm.

Nella nostra esperienza, l'accuratezza complessiva della TTFNA TC-guidata per i noduli subsolidi compresi tra 7 e 30 mm, è stata del 66,6%, per i noduli inferiori a 2 cm è stata del 37%. Per i noduli misti, compresi tra 7 e 30 mm abbiamo osservato un'accuratezza della TTFNA TC-guidata del 84,6%, sovrapponibile a quella riportata da Shimizu et al. [27]. L'accuratezza insoddisfacente della TTFNA TC-guidata, per i noduli di GGO, potrebbe essere dovuta alla scarsa cellularità di tali lesioni, quest'ultima ridurrebbe notevolmente la capacità di un ago sottile di prelevare il campione adeguato [27]. Sulla scorta di tali dati è ragionevole preferire l'utilizzo di aghi trancianti, nel corso dei prelievi biotipici TC-guidati per la diagnosi di natura dei noduli di GGO [5, 30]. Un limite dello studio è stato quello di non avere utilizzato aghi trancianti per i noduli GGO.

Considerando la distanza tra nodulo polmonare e piano pleurico, l'accuratezza della TTFNA TC-guidata varia dal 95,6% per le lesioni aderenti alla pleura all'83,5% per quelle centrali; in accordo con quanto osservato da Layfield et al. [1]. Per contro, Arslan et al. [8] non riportano significative variazioni dell'accuratezza diagnostica della TTFNA TC-guidata se si considera la distanza del nodulo dal piano pleurico. La localizzazione del nodulo nei differenti lobi polmonari non sembra avere influito significativamente sull'accuratezza della TTFNA TC-guidata ($p=0,216$). Abbiamo riscontrato tuttavia un'accuratezza leggermente inferiore per i noduli localizzati nei lobi superiori rispetto a quelli presenti nei lobi inferiori (83,3% vs 85,1%). Tale dato sarebbe in disaccordo con l'opinione corrente tra gli autori [1,

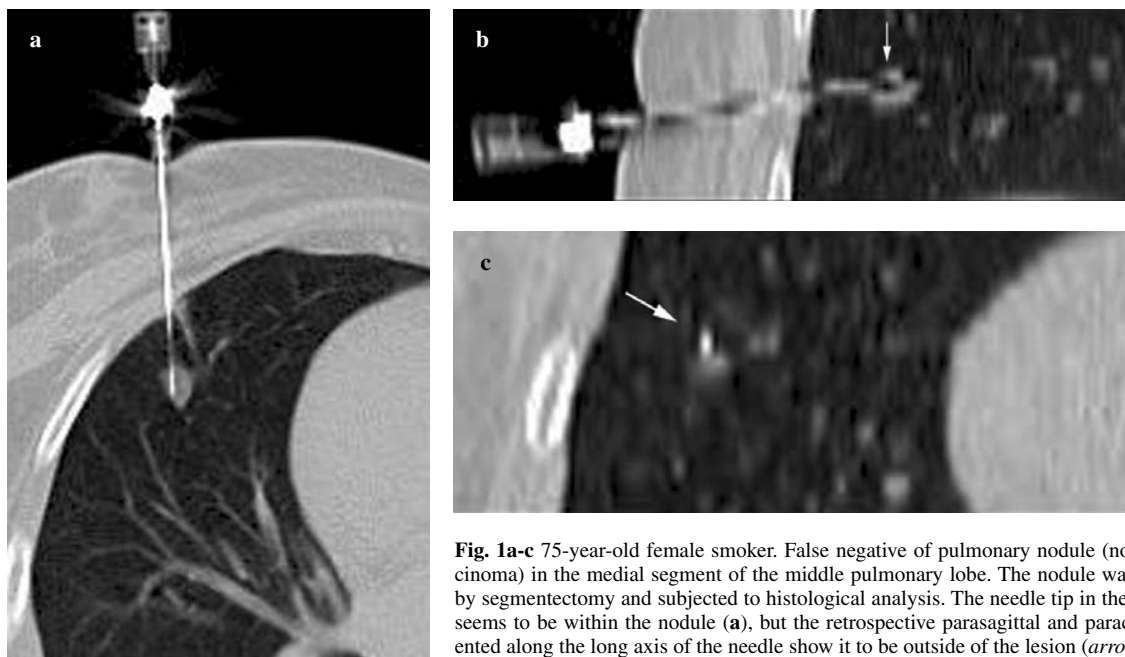


Fig. 1a-c 75-year-old female smoker. False negative of pulmonary nodule (non-small-cell adenocarcinoma) in the medial segment of the middle pulmonary lobe. The nodule was subsequently excised by segmentectomy and subjected to histological analysis. The needle tip in the axial native CT image seems to be within the nodule (**a**), but the retrospective parasagittal and paracoronal MPR (**b,c**) oriented along the long axis of the needle show it to be outside of the lesion (*arrows*).

Fig. 1a-c Paziente femmina di 75 anni, fumatrice. Falso negativo all'ago-biopsia TC-guidata di un nodulo polmonare situato nel segmento mediale del lobo medio (adenocarcinoma non a piccole cellule). La paziente è stata sottoposta successivamente a biopsia scissionale del nodulo polmonare mediante segmentectomia, su cui è stata eseguita l'analisi istologica. La punta dell'ago nell'immagine TC assiale nativa sembra localizzata all'interno del nodulo (**a**). Si noti come le immagini MPR parasagittali e paracoronal (**b,c**), eseguite retrospettivamente, dimostrino la punta dell'ago all'esterno del nodulo (*freccie*).

ule distance from the pleura. Nodule location within the lung seems not to have affected the accuracy of CT-guided TTFNA ($p=0.216$). Nonetheless, the accuracy was slightly lower for nodules located in the upper lobe than for those in the lower lobe (84.2% vs. 85.3%). This is somewhat counterintuitive, as upper lobe nodules move minimally during breathing compared to lower lobe ones.

The presence of the shoulder blades and collar bones, overlapping the upper pulmonary lobe, may have a negative impact on the accuracy of CT-guided TTFNA. Multiple factors may be responsible for false negative results in CT-guided TTFNA: extensive tumour necrosis, insufficient material (inadequate sampling), operator inexperience, poor patient compliance, etc [31–34].

The use of only axial native CT images during CT-guided TTFNA seems to be one of the causes of false negative results. Our retrospective review of MPR images demonstrated a large percentage of cases (75%) in which the needle tip was located outside or in the extreme periphery of the lesion, despite the fact the needle appeared correctly placed within the lesion on the axial scans (Figs. 1 and 2).

It is reasonable to hypothesise that in these patients the needle tip was located in an inflammatory peritumoural area with similar density to the neoplastic tissue, which

8]; i noduli situati nel lobo superiore vengono agevolmente campionati sotto la guida TC in quanto meno mobili durante la respirazione rispetto a quelli localizzati nei lobi inferiori; non abbiamo trovato studi di rilievo che confermino questa teoria.

È ragionevole ipotizzare che, nella nostra esperienza, la presenza di scapole e clavicole sovrapposte a lesioni dei lobi superiori, abbiano influito negativamente sull'accuratezza della TTFNA TC-guidata. Numerosi autori sono concordi nel ritenere molteplici i fattori responsabili di falsi negativi della TTFNA TC-guidata: alcuni tra questi, la necrosi tumorale estesa, raccolta di materiale insufficiente (inadeguato campionamento), scarsa esperienza dell'operatore, scarsa collaborazione del paziente, ecc. [31–34].

L'utilizzo delle sole immagini TC assiali native durante la procedura sembra rappresentare una delle cause di falsi negativi. La valutazione retrospettiva mediante ricostruzioni MPR sagittali e assiali oblique dei falsi negativi ha infatti dimostrato una percentuale rilevante di casi (75%) in cui la punta dell'ago era localizzata all'esterno o nella periferia della lesione; in questi casi la punta dell'ago nelle immagini assiali native sembrava essere all'interno della lesione (Figg. 1 e 2).

È ragionevole ipotizzare che in tali pazienti la punta dell'ago era localizzata verosimilmente in una zona infiammatoria peri-tumorale, isodensa al tessuto neoplastico, che ha influenzato negativamente l'adeguatezza del campione

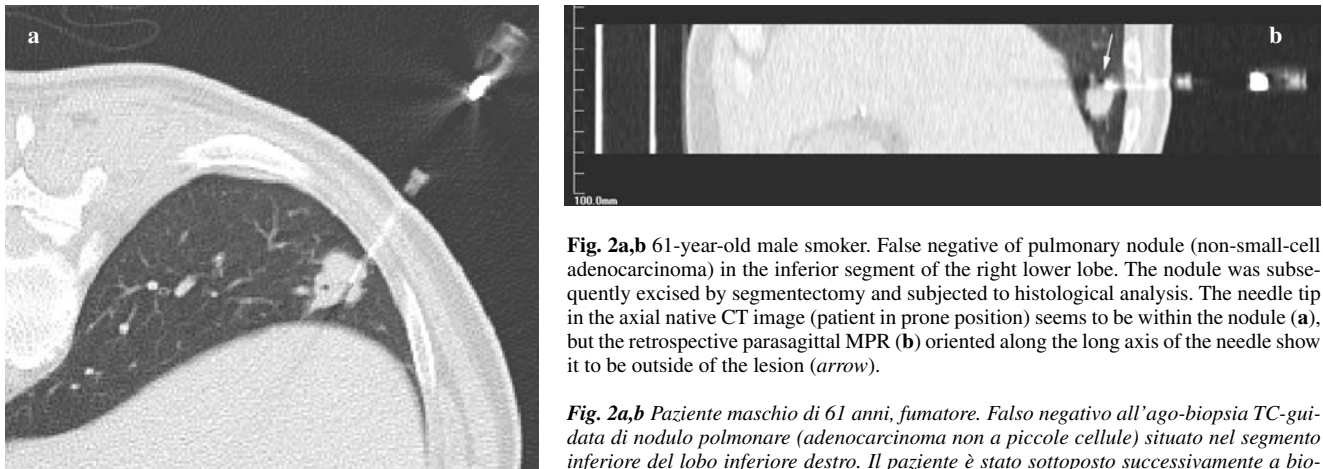


Fig. 2a,b 61-year-old male smoker. False negative of pulmonary nodule (non-small-cell adenocarcinoma) in the inferior segment of the right lower lobe. The nodule was subsequently excised by segmentectomy and subjected to histological analysis. The needle tip in the axial native CT image (patient in prone position) seems to be within the nodule (a), but the retrospective parasagittal MPR (b) oriented along the long axis of the needle show it to be outside of the lesion (arrow).

Fig. 2a,b Paziente maschio di 61 anni, fumatore. Falso negativo all'ago-biopsia TC-guidata di nodulo polmonare (adenocarcinoma non a piccole cellule) situato nel segmento inferiore del lobo inferiore destro. Il paziente è stato sottoposto successivamente a biopsia escissionale della lesione polmonare mediante segmentectomia ed analisi istologica. La punta dell'ago nell'immagine TC assiale nativa (paziente prono), appare localizzata all'interno del nodulo. Alla valutazione retrospettiva, l'immagine MPR parasagittale (b) dimostra come la punta dell'ago sia all'esterno del nodulo (freccia).

negatively affected the adequacy of the sample. In these cases the use of MPR reformats during the procedure could be useful to plan and verify in real time the best trajectory and inclination of the needle in the three spatial planes in order to improve the technique's PPV.

In conclusion, the positive predictive factors of CT-guided TTFNA of pulmonary nodules are correlated to nodule size (the larger the diameter, the better the accuracy), non-calcific nodule density (the higher the density, the better the accuracy), and distance between the nodule and the pleural plane (the shorter the distance, the better the accuracy).

The most common negative predictive factor of CT-guided TTFNA is the wrong placement of the needle tip, not appreciated in the native axial images but retrospectively observed on the sagittal and axial oblique MPR images. The diagnostic accuracy of cytologically assisted TTFNA can therefore be improved by the use of MPR imaging, which is useful to plan the needle path while performing needle aspiration.

prelevato. In questi casi, il ricorso alle ricostruzioni MPR durante la procedura potrebbe essere utile per pianificare e verificare in tempo reale la traiettoria e l'inclinazione dell'ago nei tre piani più adatta al fine di migliorare il VPN della metodica (Fig. 1 e 2).

In conclusione, i fattori diagnostici predittivi positivi della TTFNA TC-guidata sono correlati con le dimensioni del nodulo (maggiore è il diametro, migliore è l'accuratezza), con la densità del nodulo non calcifico (maggiore è la densità, migliore è l'accuratezza) e con la distanza tra questo ed il piano pleurico (minore è la distanza, migliore è l'accuratezza).

Il fattore predittivo negativo ricorrente della TTFNA TC-guidata è l'errata localizzazione della punta dell'ago, mal evidente nelle scansioni assiali native, osservata retrospettivamente nelle sezioni sagittali ed assiali oblique MPR. Riteniamo sia utile il ricorso alle immagini MPR sagittali e assiali oblique durante l'agoaspirazione, per garantire la corretta pianificazione della traiettoria dell'ago, quest'ultima aspetto cruciale che influenza l'accuratezza diagnostica della procedura.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest related to the publication of this article.

References/Bibliografia

1. Layfield LJ, Coogan A, Johnston WW, Patz EF (1996) Transthoracic fine needle aspiration biopsy. Sensitivity in relation to guidance technique and lesion size and location *Acta Cytol* 40:687–690
2. Larscheid RC, Thorpe PE, Scott WJ (1998) Percutaneous transthoracic needle aspiration biopsy: a comprehensive review of its current role in the diagnosis and treatment of lung tumors. *Chest* 114:704–709
3. Westcott JL, Rao N, Colley DP (1997) Transthoracic needle biopsy of small pulmonary nodules. *Radiology* 202:97–103
4. Swischuk JL, Castaneda F, Patel JC et al (1998) Percutaneous transthoracic needle biopsy of the lung: Review of 612 lesions. *J Vasc Interv Radiol* 9:347–352

5. Myrna C, Godoy, David P et al (2009) Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 253:606–622
6. Tarver RD, Conces DJ (1994) Interventional chest radiology. *Radiol Clin North Am* 32:689–709
7. Boiselle PM, Shepard JAO, Mark EJ et al (1997) Routine addition of an automated biopsy device to fine-needle aspiration of the lung: a prospective assessment. *AJR Am J Roentgenol* 169:661–666
8. Arslan S, Yilmaz A, Bayramgürler B et al (2002) CT-guided transthoracic fine needle aspiration of pulmonary lesions: Accuracy and complications in 294 patients. *Med Sci Monit* 8:493–497
9. Kim HK, Shin BK, Cho SJ et al (2002) Transthoracic fine needle aspiration and core biopsy of pulmonary lesions. A study of 296 patients. *Acta Cytol* 46:1061–1068
10. Laurent F, Latrabe V, Vergier B et al (2000) Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: Comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc Intervent Radiol* 23:266–272
11. Swischuk JL, Castaneda F, Patel JC et al (1998) Percutaneous transthoracic needle biopsy of the lung: Review of 612 lesions. *J Vasc Interv Radiol* 9:347–352
12. Kothary N, Lock L, Sze DY, Hofmann LV (2009) Computed tomography-guided percutaneous needle biopsy of pulmonary nodules: impact of nodule size on diagnostic accuracy. *Clin Lung Cancer* 10:360–363
13. Klein JS, Salomon G, Stewart EA (1996) Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology* 198:715–720
14. Austin JHM, Cohen MB (1993) Value of having a cytopathologist present during percutaneous needle aspiration biopsy of lung: report of 55 cancer patients and metaanalysis of the literature. *AJR Am J Roentgenol* 160:175–177
15. Nizzoli R, Tiseo M, Gelsomino F et al (2011) Accuracy of fine needle aspiration cytology in the pathological typing of non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 6:489–493
16. Stewart CJ, Stewart IS (1996) Immediate assessment of needle aspiration cytology of lung. *J Clin Path* 49:839–843
17. Westcott JL (1988) Percutaneous transthoracic needle biopsy. *Radiology* 169:593–601
18. Shiau MC, Bonavita J, Naidich DP (2007) Adenocarcinoma of the lung: current concepts in radiologic diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 13:261–266
19. Van Sonnenberg E, Lin AS, Deutsch AL, Mattrey RF (1983) Percutaneous biopsy of difficult mediastinal, hilar, and pulmonary lesions by computed tomographic guidance and a modified coaxial technique. *Radiology* 148:300–302
20. Stanley JH, Fish GD, Andriole JG et al (1987) Lung lesions: cytologic diagnosis by fine-needle biopsy. *Radiology* 162:389–391
21. Khouri NF, Stitik FP, Erozan YS et al (1985) Transthoracic needle aspiration biopsy of benign and malignant lung lesions. *AJR Am J Roentgenol* 144:281–288
22. Li H, Boiselle PM, Shepard JO et al (1996) Diagnostic accuracy and safety of CT-guided percutaneous needle aspiration biopsy of the lung: comparison of small and large pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 167:105–109
23. Tsukada H, Satou T, Iwashima A, Souma T (2000) Diagnostic accuracy of CT-guided automated needle biopsy of lung nodules. *AJR Am J Roentgenol* 175:239–243
24. Perlmutter LM, Johnston WW, Dunnick NR (1989) Percutaneous transthoracic needle aspiration: a review. *AJR Am J Roentgenol* 152:451–455
25. Kazerooni EA, Lim FT, Mikhail A, Martinez FJ (1996) Risk of pneumothorax in Ct-guided transthoracic needle aspiration biopsy of the lung. *Radiology* 198:371–375
26. Rizzo S, Preda L, Raimondi S et al (2011) Risk factors for complications of CT-guided lung biopsies. *Radiol Med* 116:548–563
27. Shimizu K, Ikeda N, Tsuboi M et al (2006) Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2 cm and revealed by ground-glass opacity at CT. *Lung Cancer* 51:173–179
28. Patrick M, Johannes B David E et al (2003) Towards complete and accurate reporting of studies on diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clinical Chemistry* 49:1–6
29. Charig M J, Phillips AJ (2000) CT-guided cutting needle biopsy of lung lesions: safety and efficacy of an outpatient service. *Clin Radiol* 55:964–969
30. Kim TJ, Lee JH, Lee CT et al (2008) Diagnostic accuracy of CT-guided core biopsy of ground-glass opacity pulmonary lesions. *AJR Am J Roentgenol* 190:234–239
31. Afify A, Davila RM (1999) Pulmonary fine needle aspiration biopsy: assessing the negative diagnosis. *Acta Cytol* 43:601–604
32. Salazar A, Westcott JL (1993) The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer. In: Matthay RA (ed). *Clin Chest Med* 14:99–110
33. De Filippo M, Onniboni M, Rusca M et al (2008) Advantages of multidetector-row CT with multiplanar reformation in guiding percutaneous lung biopsies. *Radiol Med* 113:945–953
34. Bozzetti C, Naldi N, Nizzoli R et al (2013) Reliability of EGFR and KRAS mutation analysis on fine-needle aspiration washing in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 80(1):35–38