



I T S  
ITALIAN  
THORACIC  
SOCIETY



A I P O  
ASSOCIAZIONE  
ITALIANA  
PNEUMOLOGI  
OSPEDALIERI

# FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA [un aggiornamento] e FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA NEGLI ADULTI

LINEE GUIDA UFFICIALI  
**ATS/ERS/JRS/ALAT**  
PER LA PRATICA CLINICA

**LINEE GUIDA ERS**

sulla criobiopsia polmonare transbronchiale  
nella diagnosi delle malattie polmonari interstiziali





I T S  
I T A L I A N  
T H O R A C I C  
S O C I E T Y



A I P O  
A S S O C I A Z I O N E  
I T A L I A N A  
P N E U M O L O G I  
O S P E D A L I E R I

# FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA [un aggiornamento] e FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA NEGLI ADULTI

LINEE GUIDA UFFICIALI  
**ATS/ERS/JRS/ALAT**  
PER LA PRATICA CLINICA

**LINEE GUIDA ERS**

sulla criobiopsia polmonare transbronchiale  
nella diagnosi delle malattie polmonari interstiziali

L'edizione italiana della presente pubblicazione è stata prodotta grazie all'impegno di:



**I T S**  
I T A L I A N  
T H O R A C I C  
S O C I E T Y



**A I P O**  
A S S O C I A Z I O N E  
I T A L I A N A  
P N E U M O L O G I  
O S P E D A L I E R I

Le linee guida per la pratica clinica sono state prodotte da una commissione ad hoc dell'American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society e Latin American Thoracic Society.

Le linee guida sulle criobiopsie transbronchiali polmonari sono state prodotte da una Task Force della European Respiratory Society.

Traduzione italiana a cura di:

**Alessia Comes e Jacopo Simonetti**

U.O.C. Pneumologia, CEMAR - Centro Malattie Apparato Respiratorio, Dipartimento di Neuroscienze, Organi di Senso e Torace, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

**Arianna de Grauw e Ada Vancheri**

Pneumologia Interventistica, Dipartimento Medicine Specialistiche Forlì-Cesena, Ospedale "G.B. Morgagni - L. Pierantoni", Forlì

La traduzione è stata effettuata con l'autorizzazione dell'American Thoracic Society ma senza il supporto delle società promotrici. Pertanto le società promotrici non possono assumersi la responsabilità dell'accuratezza del contenuto tradotto.

© 2022 American Thoracic Society

Am J Respir Crit Care Med Vol 205, Iss 9, pp e18–e47, May 1, 2022

La traduzione è riprodotta con il permesso di European Respiratory Society 2022, ma non è stata rivista prima della pubblicazione; pertanto ERS non può essere ritenuta responsabile per eventuali errori, omissioni o inesattezze, nonché per eventuali conseguenze da ciò derivanti, riportate al suo interno.

© 2022 European Respiratory Society

Eur Respir J 2022 Nov 10; 60:2200425

ISBN 978-88-97334-03-3

Coordinamento redazionale per l'edizione italiana:

**AIPO Ricerche Edizioni, Milano** - [edizioni@aiporicerche.it](mailto:edizioni@aiporicerche.it)

L'edizione italiana della presente pubblicazione è stata stampata nel mese di febbraio 2023 presso Roto3 Industria Grafica S.r.l., Castano Primo (MI)



## INDICE

<b>Fibrosi polmonare idiopatica [un aggiornamento] e fibrosi polmonare progressiva negli adulti Linee guida ufficiali ATS/ERS/JRS/ALAT per la pratica clinica</b>	<b>5</b>
Introduzione	7
Metodi	8
<b>Parte I: Aggiornamento su diagnosi e trattamento della IPF</b>	<b>10</b>
Caratteristiche radiologiche del pattern UIP	10
Caratteristiche istopatologiche del pattern UIP	20
Raccomandazioni basate sull'evidenza per la diagnosi di IPF	23
Approccio diagnostico	30
Raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento della IPF	30
Approccio di gestione	38
Prospettive future	38
<b>Parte II: Diagnosi e trattamento delle PPF nelle ILD fibrotiche, oltre alla IPF</b>	<b>38</b>
Definizione di PPF	38
Criteri funzionali di PPF	43
Criteri radiologici di PPF	45
Raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento di PPF, oltre alla IPF	48
Direzioni future	55
Conclusioni	56
Bibliografia	61
<b>Linee guida della European Respiratory Society (ERS) sulle criobiopsie transbronchiali polmonari nella diagnosi delle malattie interstiziali polmonari</b>	<b>75</b>
Introduzione	77
Materiali e metodi	78
Risultati	82
Discussione	103
Bibliografia	107



## Fibrosi polmonare idiopatica [un aggiornamento] e fibrosi polmonari progressive nell'adulto

### Linee guida ufficiali ATS/ERS/JRS/ALAT per la pratica clinica

GANESH RAGHU, MARTINE REMY-JARDIN, LUCA RICHELDI, CAREY C. THOMSON, YOSHIKAZU INOUE, TAKESHI JOHKOH, MICHAEL KREUTER, DAVID A. LYNCH, TOBY M. MAHER, FERNANDO J. MARTINEZ, MARIA MOLINA-MOLINA, JEFFREY L. MYERS, ANDREW G. NICHOLSON, CHRISTOPHER J. RYERSON, MARY E. STREK, LAUREN K. TROY, MARLIES WIJSENBECK, MANOJ J. MAMMEN, TANZIB HOSSAIN, BRITTANY D. BISSELL, DERRICK D. HERMAN, STEPHANIE M. HON, FAYEZ KHEIR, YET H. KHOR, MADALINA MACREA, KATERINA M. ANTONIOU, DEMOSTHENES BOUROS, IVETTE BUENDIA-ROLDAN, FABIAN CARO, BRUNO CRESTANI, LAWRENCE HO, JULIE MORISSET, AMY L. OLSON, ANNA PODOLAN-CZUK, VENERINO POLETTI, MOISÉS SELMAN, THOMAS EWING, STEPHEN JONES, SHANDRA L. KNIGHT, MARYA GHAZIPURA, KEVIN C. WILSON; ON BEHALF OF THE AMERICAN THORACIC SOCIETY, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY, JAPANESE RESPIRATORY SOCIETY, AND ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DE TÓRAX

#### ABSTRACT

**Contesto:** questa linea guida dell'American Thoracic Society, della European Respiratory Society, della Japanese Respiratory Society e dell'Asociación Latinoamericana de Tórax aggiorna le precedenti linee guida sulla fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e affronta la progressione della fibrosi polmonare nei pazienti con malattie polmonari interstiziali (ILD) diverse dall'IPF.

**Metodi:** la commissione era composta da specialisti multidisciplinari in ILD, metodologi e rappresentanti dei pazienti.

- 1) Aggiornamento dell'IPF. I criteri radiologici e istopatologici per l'IPF sono stati aggiornati mediante consenso. I quesiti sulla criobiopsia polmonare transbronchiale, il test di classificazione genomica, i farmaci antiacidi e la chirurgia antireflusso si basano su revisioni sistematiche e le risposte si avvalgono di raccomandazioni basate sull'evidenza utilizzando l'approccio Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE).
- 2) Fibrosi polmonare progressiva (PPF). È stata data una definizione di PPF e mediante consenso sono stati delineati i criteri radiologici e clinici di PPF. I quesiti su

pirfenidone e nintedanib si basano su revisioni sistematiche e hanno ricevuto risposta con raccomandazioni basate sull'evidenza utilizzando l'approccio GRADE.

### Risultati:

- 1) Aggiornamento dell'IPF. È stata formulata una raccomandazione condizionale a considerare la criobiopsia polmonare transbronchiale come un'alternativa accettabile alla biopsia polmonare chirurgica in centri con competenze adeguate. Non è stata fatta alcuna raccomandazione a favore o contro il test del classificatore genomico. Sono state formulate raccomandazioni condizionali contro i farmaci antiacidi e la chirurgia antireflusso per il trattamento dell'IPF.
- 2) PPF. La PPF è stata definita come almeno due dei tre criteri (peggioramento dei sintomi, progressione radiologica e progressione clinica) verificatisi nell'ultimo anno senza alcuna spiegazione alternativa in un paziente con una ILD diversa dalla IPF. È stata formulata una raccomandazione condizionale per nintedanib ed è stata raccomandata un'ulteriore ricerca sul pirfenidone.

**Conclusioni:** le raccomandazioni condizionali in questa linea guida intendono fornire la base per decisioni razionali e aggiornate da parte dei medici.

**Parole chiave:** fibrosi polmonare idiopatica; fibrosi polmonare progressiva; radiologia; istopatologia.

## INTRODUZIONE

La fibrosi polmonare idiopatica (IPF) è una polmonite interstiziale fibrosante cronica di causa sconosciuta che si associa alle caratteristiche radiologiche e istologiche della polmonite interstiziale usuale (UIP). Si verifica principalmente negli anziani, è caratterizzata da un progressivo peggioramento della dispnea e della funzione polmonare e ha una prognosi infausta.

La diagnosi e la gestione dell'IPF erano state affrontate nelle linee guida precedenti [1-3]. Un processo di proposta formale dell'American Thoracic Society (ATS) e della European Respiratory Society (ERS) ha determinato che diversi argomenti delle linee guida precedenti richiedono una rivalutazione, tra cui quanto segue: caratteristiche radiologiche e istopatologiche della UIP, criteri diagnostici, approcci diagnostici e terapeutici e raccomandazioni basate sull'evidenza in merito all'uso di farmaci antiacidi e alla criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC). Inoltre, è stato deciso di affrontare i nuovi temi sulla chirurgia antireflusso e sui test di classificazione genomica. L'approvazione delle terapie antifibrotiche per l'IPF ha portato allo studio di tali terapie in altre malattie fibrotiche polmonari. Mentre le linee guida IPF erano in corso di aggiornamento, è stato pubblicato uno studio clinico che riportava un effetto benefico dei farmaci antifibrotici nelle malattie polmonari interstiziali (ILD) diverse dall'IPF che si manifestano con fibrosi polmonare progressiva (PPF) [4, 5], spingendo a un cambio paradigmatico verso un approccio "in blocco" alla terapia antifibrotica. Data l'importanza e la tempistica della novità, la commissione delle linee guida è stata autorizzata ad ampliare il suo campo di applicazione per fornire anche la definizione di progressione di fibrosi polmonare e per decidere se l'approccio in blocco alla terapia antifibrotica debba continuare o se la terapia debba essere limitata a specifici tipi di ILD progressiva.

Queste linee guida per la diagnosi e il trattamento dell'IPF e di altri tipi di PPF sono il risultato di una collaborazione tra ATS, ERS, Japanese Respiratory Society (JRS) e Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT). Hanno lo scopo di fornire la base per decisioni razionali e aggiornate. Le raccomandazioni non dovrebbero mai essere considerate regole di condotta assolute da chiunque valuti le azioni di un operatore sanitario.

## METODI

I metodi che includono la gestione del conflitto di interessi sono stati stabiliti a priori e sono descritti nel supplemento online. Il documento può essere concettualmente distinto in due parti: parti narrative (per esempio, criteri radiologici, istopatologici, fisiologici, definizioni) che sono state create per consenso mediante discussione, e parti delle linee guida, che affrontano questioni specifiche relative a TBLC, test di classificazione genomica, farmaci antiacidi, chirurgia antireflusso per IPF e utilizzo di pirfenidone e nintedanib per le PPF. Queste sezioni sono conformi agli standard dell'Institute of Medicine per l'affidabilità delle linee guida [6], forniscono raccomandazioni basate su revisioni sistematiche e sono state formulate e classificate utilizzando l'approccio Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [7] (Tabella 1). Le raccomandazioni basate sull'evidenza sono state formulate mediante discussione seguita da votazione. In sintesi, ai membri della commissione sono state fornite le seguenti opzioni: raccomandazione forte per una linea d'azione, raccomandazione condizionale per una linea d'azione, raccomandazione condizionale contro una linea d'azione, raccomandazione forte contro una linea d'azione e astensione (Tabella 2). L'astensione era appropriata ogni volta che un membro della commissione non era disposto a impegnarsi a favore o contro la linea d'azione proposta, come in

TABELLA 1. SINTESI DEI METODI

### Metodi utilizzo

Commissione per le linee guida multidisciplinare	S
La commissione delle linee guida ha una rappresentanza dei pazienti	S
Strategia di ricerca della letteratura prespecificata	S
Valutazione di molteplici database per la ricerca di studi pertinenti	S
Titoli e abstract vagliati in duplice copia	S
Criteri di selezione degli studi prespecificati	S
Selezione dello studio ed estrazione dei dati eseguita in duplicato	S
Studi aggregati mediante metanalisi quando possibile	S
Approccio GRADE utilizzato per formulare raccomandazioni	S
Approccio GRADE utilizzato per valutare la forza della raccomandazione e la qualità delle evidenze	S
Periodo di commento pubblico	N
Esiste un processo di rivalutazione periodica per gli aggiornamenti	S

Abbreviazioni: GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; N = no; S = sì.

**TABELLA 2. IMPLICAZIONI DELLE RACCOMANDAZIONI DELLE LINEE GUIDA**

	Raccomandazione forte ("Raccomandiamo...")	Raccomandazione condizionale ("Consigliamo...")
Dal gruppo di lavoro GRADE		
Per i pazienti	La stragrande maggioranza delle persone in questa situazione vorrebbe la linea di condotta consigliata e solo una piccola minoranza non lo farebbe.	La maggior parte delle persone in questa situazione vorrebbe la linea d'azione suggerita, ma una considerevole minoranza no.
Per i clinici	La stragrande maggioranza delle persone dovrebbe ricevere la linea di condotta raccomandata. L'aderenza a questa raccomandazione secondo la linea guida potrebbe essere utilizzata come criterio di qualità o indicatore di performance. È probabile che non siano necessari supporti decisionali formali per aiutare le persone a prendere scelte coerenti con i loro principi e le loro preferenze.	Scelte diverse saranno appropriate per pazienti diversi e ogni paziente va valutato caso per caso per ottenere una gestione coerente con i suoi valori e le sue preferenze. I supporti decisionali possono essere utili per aiutare le persone a prendere scelte coerenti con i loro principi e le loro preferenze. I medici dovrebbero aspettarsi di dover trascorrere più tempo con i pazienti per prendere una decisione.
Per i decisori	La raccomandazione può essere adattata come linea di condotta nella maggior parte delle situazioni, anche per l'uso come indicatori di performance.	L'elaborazione delle linee di condotta richiederà discussioni sostanziali e il coinvolgimento di molte parti interessate. È inoltre più probabile che le linee di condotta siano diverse da Paese a Paese. Gli indicatori di performance dovrebbero assicurarsi che si sia svolta un'adeguata riflessione sulle opzioni di gestione.
Concettualizzazione aggiuntiva dalla tavola rotonda per le Linee guida ufficiali ATS/ERS/JRS/ALAT per la pratica clinica della fibrosi polmonare idiopatica (un aggiornamento) e delle fibrosi polmonari progressive nell'adulto		
	È la giusta linea d'azione nel 95% dei casi.	È la giusta linea d'azione nel 50% dei casi.
	"Procedi".	"Prendi tempo, rifletti, discutilo con il paziente".
	Saresti disposto a dire a un collega, che non ha seguito la raccomandazione, che ha fatto la cosa sbagliata.	Non saresti disposto a dire a un collega, che non ha seguito la raccomandazione, che ha fatto la cosa sbagliata; è la sua "prassi".
	La linea d'azione raccomandata può essere una misura appropriata delle prestazioni.	La linea d'azione consigliata non è appropriata per una misura delle prestazioni.
<p>Abbreviazioni: ALAT = Asociación Latinoamericana de Tórax; ATS = American Thoracic Society; ERS = European Respiratory Society; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; JRS = Japanese Respiratory Society. Adattato dalla referenza 7.</p>		

assenza di evidenze sufficienti, o se il membro della commissione aveva competenze insufficienti o un'opinione polarizzata. Tre risultati erano possibili.

1. Un numero di astensioni superiore al 20% indica che non vi era un quorum sufficiente per il processo decisionale. Se il motivo principale delle astensioni era costituito da evidenze insufficienti, veniva formulata anche una raccomandazione di ricerca.
2. Meno del 20% di astenuti con > 70% di accordo sulla linea d'azione appropriata ha prodotto una raccomandazione graduata. Questo risultato è stato indicato da una dichiarazione che iniziava con "Raccomandiamo..." per raccomandazioni forti o "Consigliamo..." per raccomandazioni condizionali.
3. Meno del 20% di astenuti con < 70% di accordo sulla linea d'azione appropriata non ha prodotto raccomandazioni a causa dell'accordo insufficiente tra i membri della commissione in merito alla linea d'azione appropriata. Questo risultato è stato indicato dalla dichiarazione: "Non facciamo raccomandazioni a favore o contro... a causa di un accordo insufficiente tra i membri della commissione".

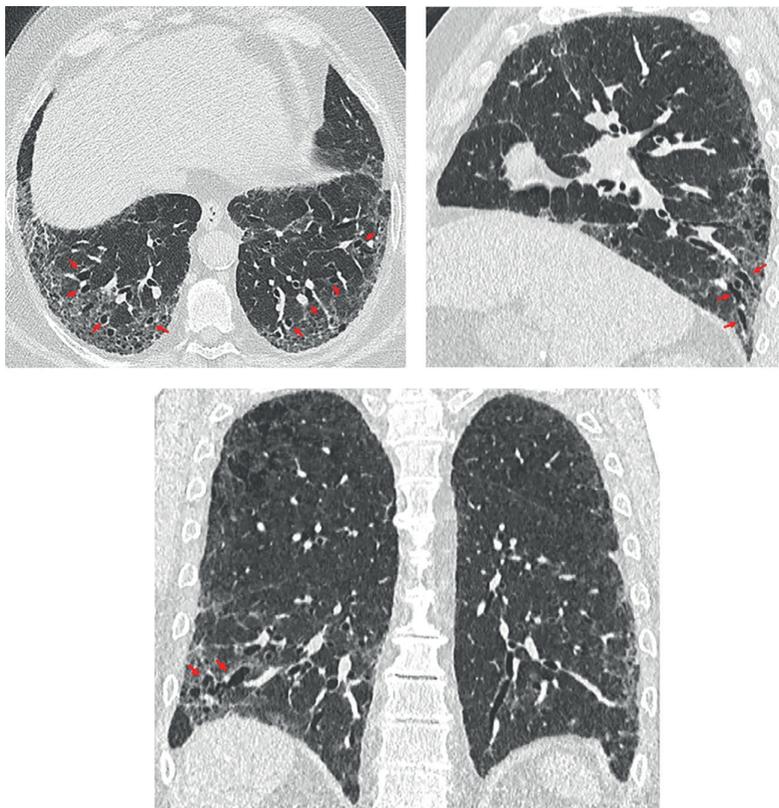
## PARTE I: AGGIORNAMENTO SU DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLA IPF

### Caratteristiche radiologiche del pattern UIP

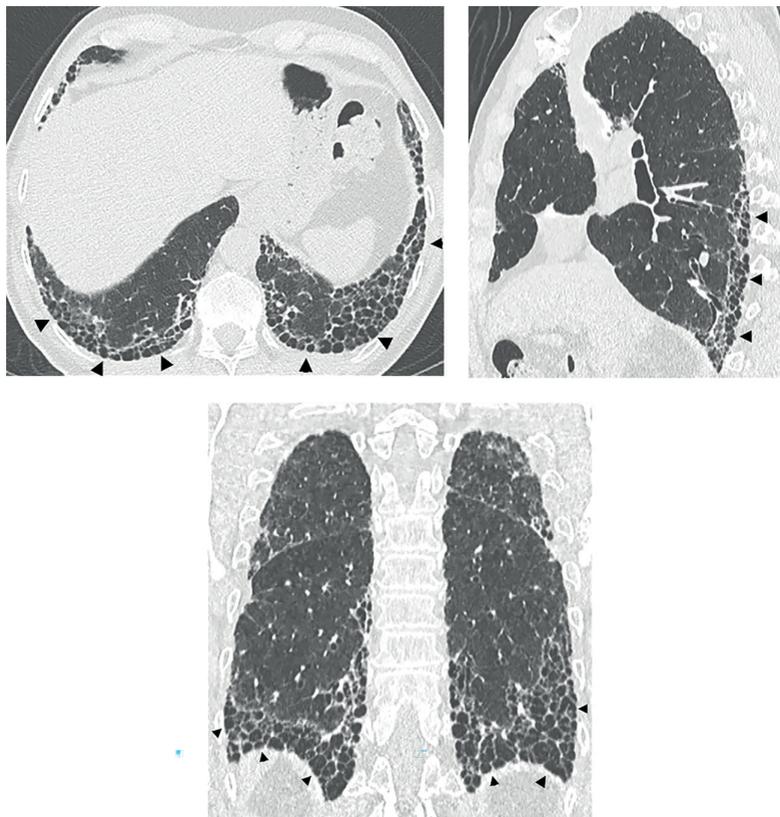
Le caratteristiche radiologiche di UIP, il segno distintivo dell'IPF, sono state descritte in dettaglio nelle linee guida del 2018 per la diagnosi dell'IPF [2]. La commissione delle linee guida ha concluso che diverse caratteristiche radiologiche giustificano una reiterazione nell'attuale linea guida e hanno riconsiderato le categorie dei pattern alla tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT).

#### *Sintesi dei reperti alla HRCT nell'IPF*

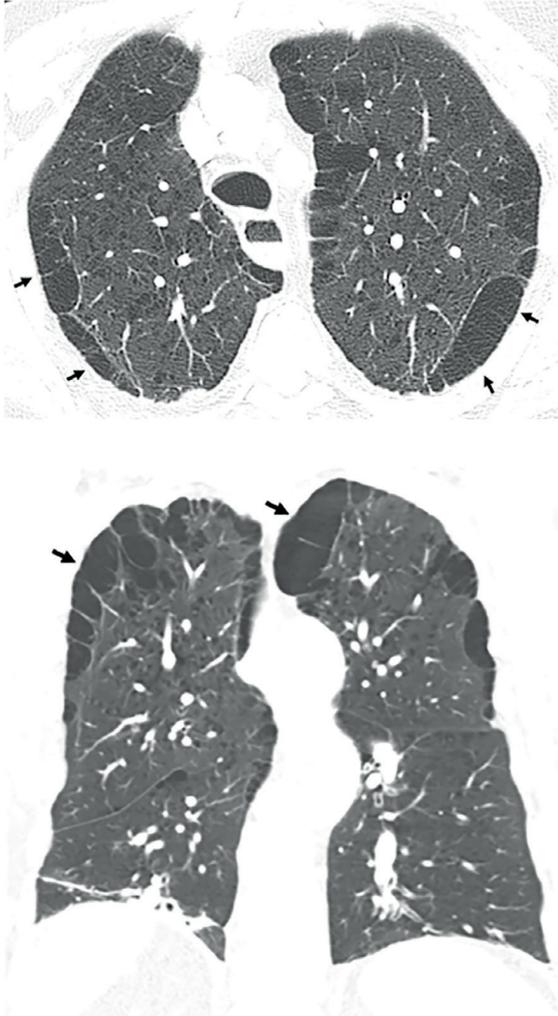
La fibrosi polmonare viene riconosciuta con certezza quando vengono identificate bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione (Figura 1) e/o honeycombing (struttura a nido d'ape) (Figura 2), sebbene l'honeycombing debba essere distinto dall'enfisema parasettale (Figura 3) e dall'allargamento dello spazio aereo associato a fibrosi (Figura 4). Gli studi alla tomografia computerizzata hanno dimostrato che honeycombing e bronchiolectasie da trazione sono strettamente correlate. L'honeycombing corrisponde alle cisti bronchiolari, sviluppatasi dopo il collasso dei setti alveolari fibrotici e alla dilatazione delle vie aeree terminali [8, 9]. Le



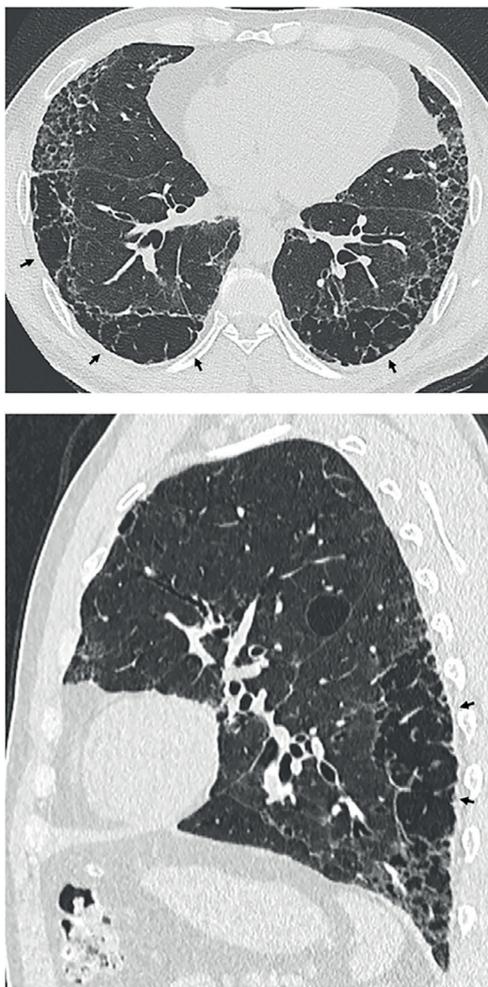
**Figura 1.** Bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione. Le immagini della tomografia computerizzata assiale, sagittale e coronale mostrano un'anomalia reticolare con predominanza subpleurica e polmonare inferiore con bronchiectasie da trazione (freccie). La bronchiectasia da trazione/bronchiolectasia rappresenta una dilatazione bronchiale e/o bronchiolare irregolare causata dalla fibrosi retraente circostante; le vie aeree distorte sono così identificate in un contesto di reticolazione e/o attenuazione a vetro smerigliato. Su sezioni contigue di tomografia computerizzata ad alta risoluzione, i bronchi o i bronchioli dilatati possono essere ricondotti ai bronchi più centrali. Il pattern in questo paziente rappresenta un UIP probabile.



**Figura 2.** Honeycombing. Le immagini della tomografia computerizzata assiale, sagittale e coronale mostrano un'anomalia reticolare con predominanza subpleurica e polmonare inferiore con honeycombing (punte di freccia). L'honeycombing è definito da spazi cistici a grappolo, con pareti spesse, di diametro simile, che misurano tra 3 e 10 mm ma a volte anche fino a 2,5 cm. Le dimensioni e il numero delle cisti spesso aumentano con il progredire della malattia. Spesso descritto in letteratura come stratificato, anche un singolo strato di cisti subpleuriche è una manifestazione di honeycombing. L'honeycombing è un criterio essenziale per la tomografia computerizzata per il pattern di polmonite interstiziale-fibrosi polmonare idiopatica tipica ("UIP definito"), quando presenta una predominanza basale e periferica. In questo pattern, l'honeycombing è solitamente associato a bronchiolectasie da trazione e a vari gradi di opacità a vetro smerigliato.



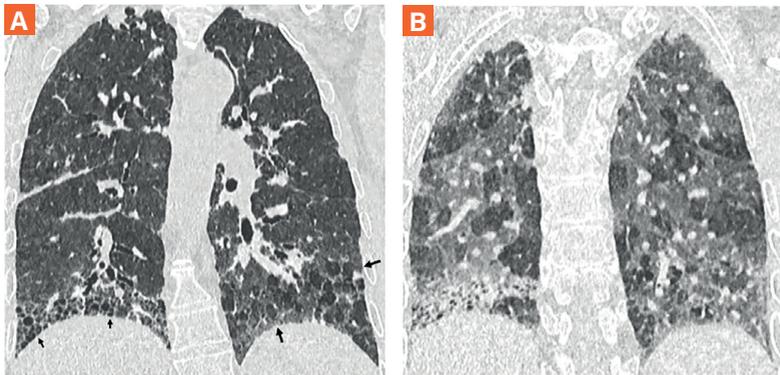
**Figura 3.** Enfisema parasettale. Le immagini della tomografia computerizzata assiale e coronale mostrano bolle subpleuriche relativamente grandi di enfisema parasettale (freccie), principalmente nei lobi superiori. È presente anche enfisema centrolobulare. Le bolle subpleuriche dell'enfisema parasettale di solito si presentano in un unico strato e sono più grandi delle cisti di honeycombing (tipicamente 0,1 cm); non sono associate ad altre caratteristiche della fibrosi come l'anomalia reticolare o le bronchiectasie da trazione.



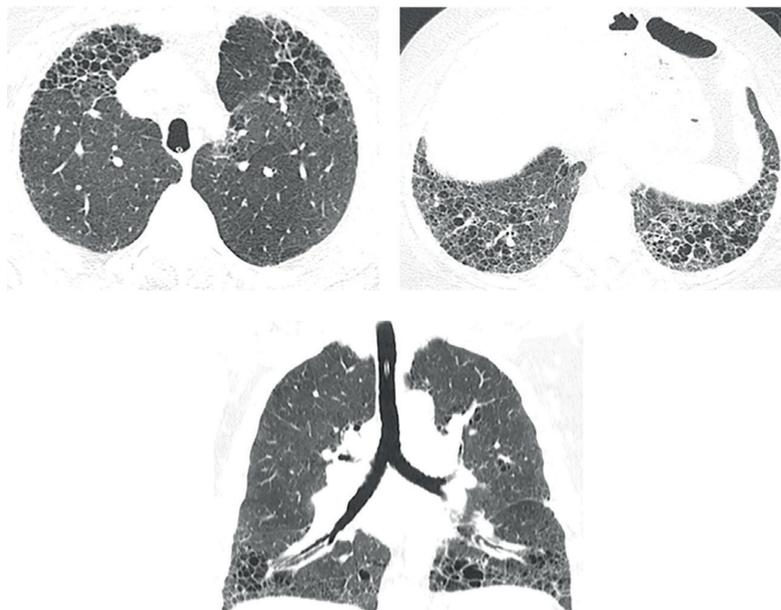
**Figura 4.** Allargamento dello spazio aereo con fibrosi (AEF), chiamata anche fibrosi interstiziale correlata al fumo, in un fumatore di sigarette. Le immagini assiali e sagittali mostrano cisti asimmetriche raggruppate che sono più grandi e più irregolari delle tipiche cisti di hobeycombing, senza bronchiectasie da trazione o altri segni di fibrosi (freccie). È presente anche l'enfisema. L'AEF non è considerata una forma distinta di polmonite interstiziale idiopatica, ma deriva dalla presenza di una quantità maggiore di fibrosi rispetto a quella solitamente descritta nella definizione classica di enfisema.

strutture cistiche a volte possono essere seguite lungo tutto il lobulo polmonare, sembrano essere collegate tra loro e sono in continuità con l'albero bronchiale [10]. Le cisti di honeycombing sono costituite sia alla dilatazione degli spazi aerei periferici dovuta alla circostante fibrosi del setto alveolare, sia alla bronchiolectasia da trazione [11]. I reperti HRCT tipici di UIP e l'honeycombing si correlano con le bronchiolectasie a livello istologico [12]. Recenti osservazioni hanno evidenziato che nella IPF il processo di rimodellamento sembra essere un continuum dalle bronchiolectasie da trazione all'honeycombing e che la separazione concettuale dei due processi può essere fuorviante [13]. L'identificazione di bronchiolectasie da trazione/bronchiolectasie e honeycombing sulle scansioni di tomografia computerizzata (TC) è associata a un moderato accordo interosservatore [14-16].

Il pattern UIP è un segno distintivo dell'IPF (IPF-UIP), ma può anche essere visto in pazienti con polmonite da ipersensibilità fibrotica (HP) (Figura 5), malattia del tessuto connettivo (CTD) (CTD-UIP) (Figura 6), o ILD correlati all'esposizione. HP-UIP e CTD-UIP possono talvolta essere sospettati sulla base dell'imaging, ma



**Figura 5.** Aspetto in tomografia computerizzata (TC) del pattern di polmonite interstiziale usuale (UIP) dovuta a polmonite da ipersensibilità (HP). (A) Sezione TC coronale ottenuta in inspirazione profonda che mostra honeycombing con bronchiolectasie da trazione nella parte periferica del lobo inferiore destro (frecche corte) e numerosi lobuli iperlucenti nel lobo inferiore sinistro (frecche lunghe). (B) L'intrappolamento dell'aria nei lobuli è stato confermato alle scansioni in fase espiratoria. L'HP-UIP dovrebbe essere presa in considerazione quando la fibrosi e le cisti di honeycombing predominano nella parte superiore o media dei polmoni, quando è presente un'attenuazione del mosaico o un segno a tre densità o quando la fibrosi appare diffusa nel piano assiale.



**Figura 6.** Pattern di polmonite interstiziale usuale (UIP) dovuta a malattia del tessuto connettivo (CTD-UIP) in un paziente con sovrapposizione di dermatomiosite/sclerodermia. Le immagini assiali e coronali mostrano una fibrosi nettamente delimitata con esuberante struttura a nido d'ape nei lobi inferiori e nei lobi superiori anteriori. CTD-UIP dovrebbe essere presa in considerazione quando le cisti a nido d'ape sono estese, occupando il 70% delle porzioni fibrotiche del polmone (segno dell'honeycombing esuberante); quando l'anomalia fibrotica è nettamente delimitata sulle immagini coronali rispetto ai campi superiori relativamente normali (segno straight-edge); e quando c'è un aumento relativo della fibrosi nei lobi superiori anteriori (segno del lobo superiore anteriore).

sono spesso indistinguibili radiologicamente da IPF-UIP. La fibroelastosi pleuro-renchimale può essere osservata nel 6-10% dei casi di IPF [17, 18] (Figura 7); si può associare a un declino più rapido della funzione polmonare, rischio più elevato di pneumotorace e pneumomediastino e minore sopravvivenza [17].

### *Il pattern UIP probabile nell'approccio diagnostico alla IPF*

Quattro pattern HRCT sono stati definiti nelle linee guida del 2018 per la diagnosi di IPF: pattern UIP, pattern UIP probabile, pattern UIP indeterminato e diagnosi



**Figura 7.** Combinazione di fibroelastosi pleurorenchimale e pattern di polmonite interstiziale usuale. L'immagine della tomografia computerizzata coronale mostra una densa fibrosi subpleurica agli apici polmonari con bronchiectasie da trazione e perdita di volume del lobo superiore. È presente un'anomalia reticolare subpleurica e honeycombing in entrambi i lobi inferiori.

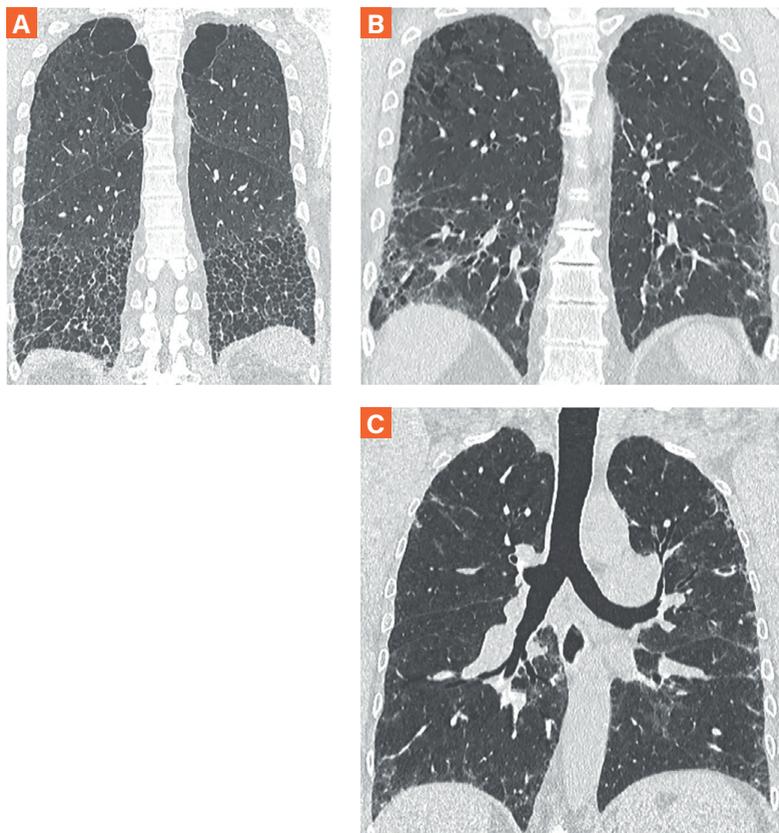
alternativa [2] (Figure 1, 2, 4 e 8). È stata presa in considerazione la fusione dei pattern UIP e UIP probabile in un'unica categoria; tuttavia, la commissione per le linee guida ha deciso di mantenere le quattro categorie con modifiche minori per maggior chiarezza (Tabella 3).

Ci sono stati diversi motivi per cui è stata presa in considerazione la fusione dei pattern UIP e UIP probabile:

- 1) c'è una crescente evidenza che i pazienti con il pattern UIP probabile e il pattern UIP alla HRCT abbiano un comportamento di malattia e un decorso clinico simili [19-21];
- 2) la probabilità di conferma istologica di UIP in pazienti con il pattern UIP probabile varia dall'80 all'85% [19, 22, 23];
- 3) nel contesto clinico appropriato, la conferma istopatologica del pattern UIP non è richiesta per accertare la diagnosi di IPF in pazienti con pattern UIP probabile o con il pattern UIP [2, 24, 25].

Nonostante queste considerazioni, la commissione per le linee guida ha preferito mantenere la distinzione tra i due pattern per diversi motivi:

- 1) gli studi che descrivono la correlazione tra il pattern UIP probabile con il pattern UIP istopatologico provengono da ambienti esperti e la correlazione in altri ambienti non è nota;
- 2) ci sono evidenze che suggeriscono che i pazienti con UIP probabile potrebbero avere una maggiore sopravvivenza [19, 26];



**Figura 8.** Tre dei quattro modelli di tomografia computerizzata ad alta risoluzione della polmonite interstiziale usuale (UIP): (A) pattern UIP (associato a tracce di enfisema parasettale e centrolobulare nei lobi superiori), (B) pattern UIP probabile con caratteristiche fibrotiche nella periferia del polmone (e tracce di enfisema centrolobulare nei lobi superiori), e (C) pattern UIP indeterminato (opacità peribroncovascolari e subpleuriche a vetro smerigliato, associate a reticolazione fine ma senza bronchiectasie da honeycombing o da trazione). La quarta categoria, diagnosi alternativa, è ampiamente variabile, a seconda della specifica diagnosi alternativa, e non viene mostrata.

TABELLA 3. PATTERN DI FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA ALLA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA IN ALTA RISOLUZIONE

Pattern HRTC				
	UIP	UIP Probabile	Indeterminato per UIP	Reperiti TC suggestivi di diagnosi alternativa
Livello di confidenza per UIP (istologico)	Alta confidenza (90%)	Alta confidenza provvisoria (70-89%)	Bassa confidenza provvisoria (51-69%)	Confidenza bassa o molto bassa (< 50%)
Distribuzione	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalenza basale e subpleurica</li> <li>Spesso eterogenea (aree di polmone normale alternate da aree di fibrosi)</li> <li>Occasionalmente diffusa</li> <li>Può essere asimmetrica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalenza basale e subpleurica</li> <li>Spesso eterogenea (aree di polmone normale alternate da reticolazione e bronchiectasie/ bronchiolectasie da trazione)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Distribuzione diffusa senza prevalenza subpleurica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalenza peribroncovascolare con risparmio subpleurico (si consideri NSIP)</li> <li>Distribuzione periferica (si consideri la sarcoidosi)</li> <li>Intersessamento dei lobi superiori o medio (si consideri HP fibrotico, CTID-ILD e sarcoidosi)</li> <li>Risparmio subpleurico (si consideri NSIP o IP correlata al fumo)</li> </ul>
Caratteristiche TC	<ul style="list-style-type: none"> <li>Honeycombing con o senza bronchiectasie/ bronchiolectasie da trazione</li> <li>Presenza di ispessimento irregolare dei setti interlobulari</li> <li>Di solito sovrapposto a un pattern reticolare, lieve GGO</li> <li>Ci può essere ossificazione polmonare</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pattern reticolare con bronchiectasie/ bronchiolectasie da trazione</li> <li>Può esserci lieve GGO</li> <li>Assenza di risparmio subpleurico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Caratteristiche alla TC della fibrosi polmonare che non suggeriscono alcuna etiologia specifica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reperiti polmonari               <ul style="list-style-type: none"> <li>Cisti (si consideri LAM, PLCH, UIP e DIP)</li> </ul> </li> <li>Attenuazione del mosaico o segno a tre densità (si consideri HP)</li> <li>Prevalenza di GGO (si consideri HP, malattia fumo relata, tossicità da farmaci e ricarizzazione di fibrosi)</li> <li>Abbondanti micronoduli centrilobulari (si consideri HP o malattia correlata al fumo)</li> <li>Noduli (si consideri sarcoidosi)</li> <li>Consolidazioni (si consideri polmonite organizzata, etc.)</li> <li>Reperiti mediastinici               <ul style="list-style-type: none"> <li>Placche pleuriche (si consideri asbestosi)</li> <li>Dilatazione esofagea (si consideri CTID)</li> </ul> </li> </ul>

Abbreviazioni: TC = tomografia computerizzata; CTID = malattia del tessuto connettivo; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; GGO = opacità a vetro smerigliato; HP = polmonite da ipersensibilità; HRTC = tomografia computerizzata ad alta risoluzione; ILD = malattia polmonare interstiziale; IP = polmonite interstiziale; LAM = Infrangolomitosi; UIP = polmonite interstiziale linfocitica; NSIP = polmonite interstiziale aspecifica; PLCH = lisiodiossi polmonare a cellule di Langhans; UIP = polmonite interstiziale usuale. Il termine precedente "pattern UIP precoce" è stato eliminato per evitare confusione con "anomalie polmonari interstiziali" descritte nei testi. Il termine "indeterminato per UIP" è stato mantenuto per situazioni in cui le caratteristiche HRTC non soddisfanno i criteri UIP o UIP probabile e non suggeriscono esplicitamente una diagnosi alternativa. Adattato dalla referenza 7.

- 3) il valore predittivo del pattern UIP probabile radiologico per il pattern UIP istologico è leggermente inferiore rispetto al pattern UIP radiologico, suggerendo che il pattern UIP probabile radiologico può mostrare una maggiore sovrapposizione con altre malattie polmonari fibrotiche come l'HP fibrotica;
  - 4) vi è evidenza che il valore predittivo di un pattern UIP probabile per UIP istologico è inferiore negli individui con fibrosi lieve e nei pazienti più giovani [27].
- Sebbene il pattern UIP e il pattern UIP probabile rimangano distinti (Figura 9), gli approcci diagnostici per queste entità sono simili (Figura 10) e la conferma istologica di solito non è necessaria a meno che non vi sia il sospetto clinico di una diagnosi alternativa [25].

### Caratteristiche istopatologiche del pattern UIP

I criteri istopatologici che caratterizzano UIP e UIP probabile sono stati rivalutati e confermati. Una diagnosi di UIP effettuata mediante biopsia si basa su una combinazione dei seguenti:

- 1) fibrosi densa a chiazze con distorsione architettonica (ossia cicatrizzazione destruyente e/o honeycombing);
- 2) una predilezione per il parenchima polmonare subpleurico e parasettale;
- 3) focolai di fibroblasti;
- 4) l'assenza di caratteristiche che suggeriscono una diagnosi alternativa [2].

Quando tutte queste caratteristiche sono presenti, il pattern UIP può essere stabilito con sicurezza. Il pattern "UIP probabile" si riferisce a biopsie in cui alcuni di questi reperti sono presenti, in assenza di caratteristiche tali da suggerire una diagnosi alternativa [25]. La commissione ha concluso che il ricorso alla TBLC merita un commento. L'applicazione dei criteri istopatologici per UIP è più impegnativa con i campioni di TBLC perché:

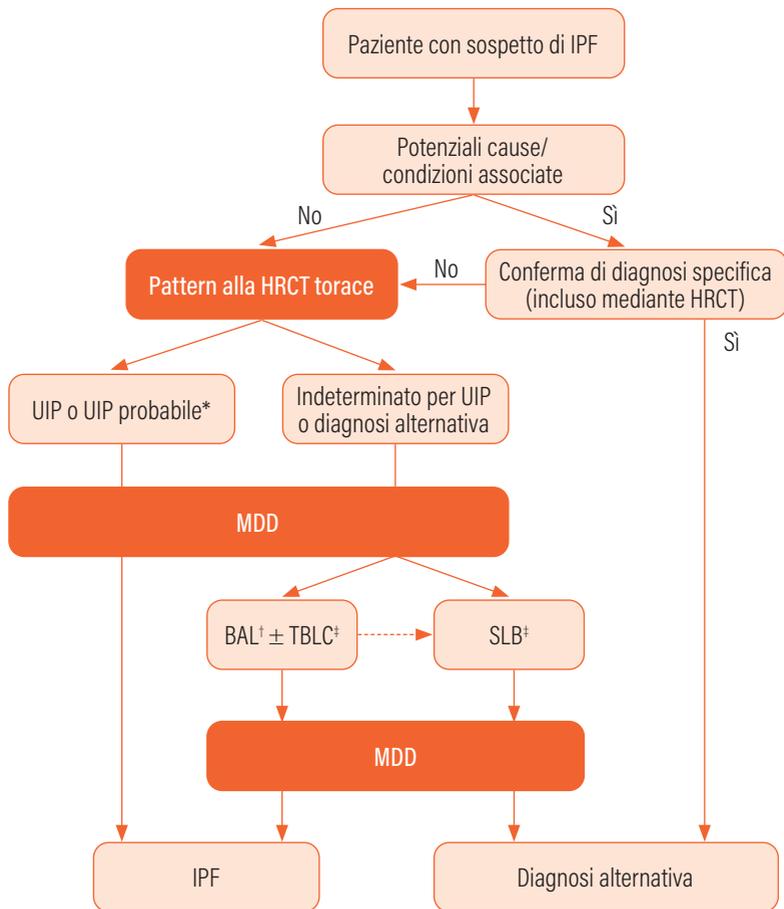
- 1) la predominanza subpleurica delle alterazioni patologiche potrebbe non essere facilmente apprezzata;
- 2) il potenziale errore di campionamento si traduce in un'esclusione meno sicura di caratteristiche che potrebbero suggerire una diagnosi alternativa.

Rispetto alla biopsia polmonare chirurgica (SLB), è più probabile che la TBLC dimostri un pattern UIP probabile rispetto a un pattern UIP definito, dato il campionamento limitato del parenchima polmonare subpleurico nella maggior parte dei casi [28]. Nonostante ciò, una combinazione di fibrosi a chiazze, focolai di fibroblasti e l'assenza di caratteristiche che suggeriscano una diagnosi alterna-

Sospetto di IPF*		Pattern istologico†			
		UIP	UIP probabile	Indeterminato per UIP o biopsia non eseguita	Diagnosi alternativa
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non IPF
	UIP probabile	IPF	IPF	IPF (Verosimile)‡	Non IPF
	Indeterminato	IPF	IPF (Verosimile)‡	Indeterminato§	Non IPF
	Diagnosi alternativa	IPF (Verosimile)‡	Indeterminato§	Non IPF	Non IPF

**Figura 9.** Diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) sulla base della tomografia computerizzata ad alta risoluzione (HRCT) e dei pattern alla biopsia, sviluppata utilizzando il consenso mediante discussione. \*Si definisce "Clinicamente sospettato di avere IPF" un pattern altrimenti inspiegabile di fibrosi polmonare bilaterale alla radiografia del torace o alla tomografia computerizzata del torace, associato a crepiti inspiratori bibasali ed età > 60 anni. Adulti di mezza età (> 40 e < 60 anni) possono raramente presentare caratteristiche cliniche altrimenti simili, specialmente in pazienti con caratteristiche che suggeriscono una fibrosi polmonare familiare.

† L'affidabilità diagnostica andrebbe considerata inferiore se la valutazione istopatologica si basa sulla criobiopsia polmonare transbronchiale, data la minore dimensione della biopsia e il maggiore potenziale di errore di campionamento rispetto alla biopsia polmonare chirurgica. ‡ IPF è la diagnosi verosimile quando è presente una qualsiasi delle seguenti caratteristiche: 1) bronchiectasie da trazione e/o bronchiolectasie da moderate a gravi (definite come bronchiectasie da trazione lieve e/o bronchiolectasie in quattro o più lobi, compresa la lingua come lobo, o bronchiectasie da trazione da moderate a gravi in due o più lobi) in un uomo con età > 50 anni o in una donna con età > 60 anni, 2) reticolazione diffusa (> 30%) alla HRCT ed età > 70 anni, 3) aumento dei neutrofili e/o assenza di linfocitosi nel fluido del BAL e 4) alta confidenza per una diagnosi di IPF alla discussione multidisciplinare. § Indeterminato per IPF: 1) senza un'adeguata biopsia rimane indeterminato e 2) con un'adeguata biopsia può essere riclassificato a una diagnosi più specifica dopo discussione multidisciplinare e/o ulteriore consultazione. Adattato dalla referenza 2. UIP = polmonite interstiziale usuale.



**Figura 10.** Algoritmo diagnostico per la fibrosi polmonare idiopatica (IPF), sviluppato utilizzando il consenso tramite discussione. \* I pazienti con un pattern radiologico di probabile polmonite interstiziale usuale (UIP) possono ricevere una diagnosi di IPF dopo discussione multidisciplinare (MDD) senza conferma mediante biopsia polmonare nel contesto clinico appropriato (per esempio, 60 anni, maschio, fumatore). Il BAL può essere appropriato in alcuni pazienti con un pattern UIP probabile. † Il BAL può essere eseguito prima della MDD in alcuni pazienti valutati in centri esperti. ‡ La criobiopsia polmonare transbronchiale (TBLC) può essere preferita alla biopsia polmonare chirurgica (SLB) in centri con competenze adeguate e/o in alcune tipologie di pazienti, come descritto nel testo. Una SLB successiva può essere giustificata in alcuni pazienti con risultati non diagnostici alla TBLC. Adattato dalla referenza 2. HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione.

tiva è solitamente sufficiente per stabilire un pattern UIP probabile su TBLC [29]. Confrontando UIP e UIP probabile nel contesto di una discussione multidisciplinare (MDD) si ottengono tassi di accordo diagnostico comparabili a quelli per SLB e TBLC in pazienti con IPF [28].

### Raccomandazioni basate sull'evidenza per la diagnosi di IPF

*Sugeriamo che la TBLC sia considerata un'alternativa accettabile alla SLB per fare una diagnosi istopatologica nei pazienti con ILD di tipo indeterminato in centri medici con esperienza nell'esecuzione e nell'interpretazione della TBLC (raccomandazione condizionale, evidenze di qualità molto bassa).*

**Contesto:** le linee guida 2018 per la diagnosi di IPF hanno affrontato la TBLC in pazienti con ILD di tipo indeterminato, ma non sono riuscite a raccogliere un consenso sufficiente per formulare una raccomandazione unanime a favore o contro la TBLC [2]. Ulteriori studi sono stati pubblicati rispetto alla precedente linea guida; pertanto, la commissione delle linee guida ha deciso di riconsiderare le evidenze relative alla TBLC. Al contrario, la raccomandazione delle linee guida del 2018 relativa alla SLB non è stata rivalutata [2]. La commissione ha concluso che al momento non ci sono nuove evidenze sufficienti per giustificare un riesame della raccomandazione alla SLB; inoltre, una Task Force ERS separata potrebbe presto affrontare l'argomento.

**Sintesi delle evidenze:** la commissione ha chiesto: "I pazienti con ILD di tipo indeterminato di nuova diagnosi che sono sospettati clinicamente di avere IPF dovrebbero sottoporsi a TBLC al fine di ottenere campioni per fare una diagnosi istopatologica?" La revisione sistematica su cui si basa la raccomandazione della commissione è stata pubblicata in modo indipendente [30]; riassumiamo qui i risultati salienti. La resa diagnostica è stata identificata come endpoint critico. Gli endpoint rimanenti sono stati valutati come importanti, tra cui l'accordo diagnostico e le varie complicanze. La revisione sistematica ha identificato 40 studi che hanno valutato la TBLC in pazienti con ILD di tipo indeterminato [28, 31-69]. Le dimensioni degli studi variavano da 12 a 699 pazienti e utilizzavano una criosonda da 1,9 o 2,4 mm con guida fluoroscopica. Cinque degli studi erano prospettici [28, 32, 48, 60, 69], la maggior parte utilizzava la sedazione profonda, la broncoscopia rigida e il numero e la posizione dei campioni variava ampiamente tra gli studi.

Per quanto riguarda la scelta della resa diagnostica piuttosto che la sensibilità e la specificità come esito critico, questa è appropriata se l'intervento è lo standard di riferimento, ma la sensibilità e la specificità sono appropriate se l'intervento è confrontato con uno standard di riferimento. In questo caso la diagnosi istopatologica è stata scelta a priori come standard di riferimento, rendendo la resa diagnostica l'endpoint appropriato. I criteri clinici, radiologici e istopatologici applicati dalla MDD non sono stati scelti come standard di riferimento, perché ciò porterebbe probabilmente a sovrastime fuorvianti di sensibilità e specificità a causa del "bias di incorporazione". Il bias di incorporazione si verifica quando i risultati del test sono una componente dello standard di riferimento; in questo caso, l'istopatologia ottenuta da TBLC è una componente chiave dei criteri diagnostici considerati durante la MDD.

**RESA DIAGNOSTICA.** La resa diagnostica è stata definita come il numero di procedure che ha prodotto una diagnosi istopatologica divisa per il numero totale di procedure eseguite. La resa diagnostica di TBLC nei pazienti con ILD di tipo indeterminato è stata del 79% [28, 31-38, 40, 41, 44-47, 50-52, 54, 55, 57, 58, 60-63, 65, 66, 68]. Non c'era differenza nella resa diagnostica tra i sottogruppi in relazione alla data di pubblicazione, alla dimensione dello studio o alla dimensione della criosonda. Solo il numero di campioni sembra influenzare la resa diagnostica, con valori pari a 85% quando sono stati raccolti tre o più campioni [28, 33, 38, 44, 45, 51, 55, 63, 66, 69] e una resa diagnostica di 77% o meno quando sono stati raccolti meno campioni.

**ACCORDO DIAGNOSTICO.** Due studi hanno riportato concordanza tra l'interpretazione diagnostica dei campioni di TBLC e dei campioni di SLB [28, 60]. Lo studio più ampio ha dimostrato un accordo diagnostico del 70,8%, che è aumentato al 76,9% dopo la MDD [28]. L'analisi post hoc ha suggerito che l'accordo di TBLC con SLB migliora prelevando più campioni [29]. Al contrario, lo studio più piccolo ha riportato una concordanza diagnostica solo del 38% [60].

**COMPLICAZIONI.** Le complicanze della TBLC includevano pneumotorace nel 9% [28, 31, 33-35, 37, 39-43, 46, 48-50, 53-55, 60, 63, 68, 69] e qualsiasi sanguinamento nel 30% [28, 31, 33, 36, 39, 47, 50, 51, 55, 67-69]. Sanguinamento grave, mortalità legata alla procedura, riacutizzazioni, infezioni respiratorie e perdita d'aria persistente erano rari.

QUALITÀ DELLE EVIDENZE. La qualità delle evidenze era molto bassa per tutti i risultati, il che significa che la commissione ha una fiducia molto bassa negli effetti stimati e, pertanto, dovrebbero essere interpretati con cautela. Il motivo principale per la valutazione di qualità molto bassa era che la maggior parte degli studi erano serie di casi non controllati e molti erano limitati dal fatto che non arruolavano pazienti consecutivi (potenziale bias di selezione).

### *Conclusioni della commissione direttiva*

Il quesito originale e la revisione sistematica prevedevano il confronto tra TBLC e nessun TBLC (ossia, TBLC seguito da SLB, se necessario, rispetto al passaggio diretto a SLB). Tuttavia, la commissione ha concluso che il confronto era diventato obsoleto perché le osservazioni pubblicate durante lo sviluppo della linea guida suggeriscono che i pazienti che hanno risultati non diagnostici su TBLC hanno la tendenza ad avere risultati non diagnostici anche su SLB. Ciò ha modificato il confronto clinicamente significativo tra TBLC e SLB. Pertanto, la commissione ha confrontato la resa diagnostica stimata dell'80% per la TBLC (secondo la presente review sistematica) con la resa diagnostica stimata del 90% della SLB (secondo una revisione sistematica precedentemente pubblicata) [2] e ha anche considerato che le tecniche di campionamento forniscono una confidenza diagnostica simile nel contesto della MDD [2]. Hanno anche confrontato il rischio di pneumotorace e di sanguinamento grave, rispettivamente del 9% e raro, su TBLC, con il rischio di pneumotorace e di sanguinamento grave, rispettivamente del 6% e raro, su SLB [2]. La commissione ha giudicato favorevolmente il confronto se si considera che la TBLC è meno invasiva e meno costosa della SLB. Di conseguenza, la commissione ha concluso che la TBLC può essere considerata una alternativa accettabile alla SLB in centri con esperienza che hanno standardizzato i propri protocolli al fine di ridurre al minimo il rischio e massimizzare la resa diagnostica, come descritto in dettaglio altrove [70]. La commissione ha sottolineato l'importanza dell'esperienza dell'operatore che esegue la TBLC, delle strutture e del professionista che interpreta i campioni della TBLC (come per la SLB) e ha concluso che una raccomandazione condizionale è più appropriata di una raccomandazione forte per tenere conto della variabilità di capacità tra le varie istituzioni. La commissione ha anche sottolineato che la TBLC potrebbe non essere appropriata per tutti i pazienti. Criteri fisiologici simili dovrebbero essere presi in considerazione se si valuta l'idoneità di un paziente per TBLC o SLB: grave

alterazione della funzionalità polmonare (per esempio, FVC < 50% del predetto,  $D_{L_{CO}}$  < 35%), ipertensione polmonare moderata o grave (pressione arteriosa polmonare sistolica stimata < 40 mmHg), rischio di sanguinamento non correggibile e/o ipossiemia significativa ( $PaO_2$ , 55-60 mmHg) sono associati a un rischio più elevato di eventi avversi e sono considerate controindicazioni relative [32, 71, 72]. Stanno emergendo dati riguardanti la sicurezza e la resa diagnostica della TBLC in soggetti nei quali il SLB non verrebbe eseguito a causa di significativa compromissione della funzione polmonare o comorbilità. Sebbene vi sia disaccordo tra gli studi, i dati suggeriscono che la TBLC può essere un'opzione ragionevole in alcuni pazienti a più alto rischio di complicanze maggiori, in particolare se eseguita in centri ad alto volume procedurale. Uno studio su 96 soggetti di due centri non ha riportato differenze nei tassi di eventi avversi o nella durata del ricovero in pazienti ad alto rischio (indice di massa corporea < 35 kg/m<sup>2</sup>, età > 75 anni, FVC > 50%,  $D_{L_{CO}}$  > 30%, pressione arteriosa polmonare sistolica < 40 mmHg, o malattia cardiaca significativa) rispetto ai pazienti a basso rischio [73]. Un altro studio su 699 pazienti sottoposti a TBLC ha riportato che sia la resa diagnostica patologica che quella multidisciplinare finale erano inferiori nei pazienti con significativa compromissione della funzionalità polmonare (FVC < 50% e/o  $D_{L_{CO}}$  > 35%). Tuttavia, non ci sono significative differenze nelle complicanze [59]. Infine, un altro studio ha dimostrato che il punteggio modificato del Medical Research Council > 2, FVC < 50% e l'indice di comorbilità di Charlson > 2 erano fattori predittivi di una riospedalizzazione precoce nei successivi 90 giorni. La mortalità complessiva in questo studio a 90 giorni è stata dello 0,78% [32].

### *Parere della commissione delle linee guida*

Il parere della commissione è stato il seguente: raccomandazione forte di considerare la TBLC un'alternativa appropriata, 8 su 33 (24%); raccomandazione condizionale di considerare TBLC un'alternativa appropriata, 23 su 33 (70%); raccomandazione condizionale di non considerare TBLC un'alternativa appropriata, 2 su 33 (6%) e forte raccomandazione a non considerare la TBLC un'alternativa appropriata, 0 su 33 (0%). Un partecipante si è astenuto dal voto a causa di competenze insufficienti.

### *Esigenze di ricerca*

Vi è notevole disaccordo tra gli studi, con alcuni gruppi che riportavano rendimenti diagnostici significativamente più alti rispetto ad altri. Ciò suggerisce la

continua necessità di standardizzazione procedurale, con successiva misurazione, correzione e rivalutazione dei risultati.

*Non facciamo alcuna raccomandazione a favore o contro l'aggiunta del test di classificazione genomica allo scopo di diagnosticare l'UIP in pazienti con ILD di tipo indeterminato sottoposti a biopsia transbronchiale, a causa dell'insufficiente accordo tra i membri della commissione.*

**Contesto:** è stato sviluppato un test genomico mediante machine learning e il sequenziamento dell'RNA dell'intero trascrittoma utilizzando tessuto polmonare ottenuto da SLB. Più recentemente, tale test è stato introdotto e validato per il tessuto polmonare ottenuto mediante biopsia transbronchiale [74, 75]. L'appropriatezza del test di classificazione genomica nei pazienti con ILD di tipo indeterminato non è mai stata considerata nel contesto di una linea guida per la pratica clinica.

**Sintesi delle evidenze:** la commissione ha chiesto: "Il test di classificazione genomica dovrebbe essere eseguito allo scopo di diagnosticare la UIP in pazienti con ILD di tipo indeterminato sottoposti a biopsia transbronchiale?" La revisione sistematica su cui si basa la raccomandazione della commissione è stata pubblicata in modo indipendente [76]; riassumiamo i risultati salienti. Le caratteristiche del test diagnostico sono state classificate come endpoint critici, mentre l'accordo diagnostico, l'attendibilità diagnostica e gli eventi avversi relativi all'errata classificazione sono stati valutati come endpoint importanti.

La revisione sistematica ha identificato quattro studi rilevanti, che includevano un totale di 195 pazienti con ILD di tipo indeterminato [75, 77-79]. Tutti gli studi erano studi di accuratezza. Due degli studi hanno anche misurato l'accordo nella categorizzazione di UIP e non UIP quando un test genomico era o non era usato, così come l'affidabilità diagnostica prima e dopo l'uso di un test genomico [75, 77].

**CARATTERISTICHE DEL TEST DIAGNOSTICO.** Tutti e quattro gli studi hanno riportato le caratteristiche dei test diagnostici del test di classificazione genomica e sono stati inclusi in una metanalisi [75, 77-79]. I singoli studi hanno riportato una sensibilità compresa tra il 59 e l'80% e una specificità compresa tra il 78 e il 100% utilizzando la diagnosi istopatologica da campioni ottenuti da SLB, TBLC o MDD come standard di riferimento. Quando aggregati mediante metanalisi, i test del

classificatore genomico hanno identificato il pattern UIP con sensibilità e specificità rispettivamente del 68 e del 92% nei pazienti con ILD di tipo sconosciuto.

**ACCORDO DIAGNOSTICO E CONFIDENZA.** Due studi hanno riportato accordo diagnostico e confidenza [75, 77]. I team multidisciplinari hanno valutato informazioni cliniche anonime, risultati radiologici e classificatori molecolari o risultati istopatologici per classificare i pazienti come aventi pattern UIP o non UIP. Gli studi hanno poi misurato l'accordo delle categorizzazioni ottenute con e senza test del classificatore genomico, così come la confidenza diagnostica prima e dopo l'utilizzo dei dati del classificatore genomico. Uno studio riporta un accordo dell'86% tra le diagnosi di IPF o non IPF ottenute utilizzando i risultati del test di classificazione molecolare o l'istopatologia, con un aumento di affidabilità diagnostica dopo l'inclusione dei dati del classificatore genomico [75]. L'altro studio ha riportato un accordo dell'88% tra le diagnosi di IPF o non IPF mediante MDD con e senza i risultati del test genomico, con un aumento della affidabilità diagnostica quando sono stati considerati i risultati del test genomico [77].

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE.** La qualità delle evidenze è determinata dall'impatto degli endpoint critici, che è stato reputato di ridotta entità. Gli studi di accuratezza, seppur ben disegnati, hanno accusato imprecisione statistica (ampio intervallo di confidenza e pochi pazienti), il produttore del test diagnostico ha finanziato tre degli studi, e molti dei responsabili che hanno sviluppato il test diagnostico hanno condotto anche gli studi (possibile bias di conferma).

### *Conclusioni della commissione direttiva*

La commissione delle linee guida non esprime raccomandazione a favore o contro il test di classificazione genomica, a causa di insufficiente accordo tra i membri della commissione.

Vi erano due scuole di pensiero tra i membri della commissione. Coloro che erano a favore dell'uso del test di classificazione genomica ritenevano che l'alta specificità possa fornire importanti informazioni diagnostiche che possono essere utilizzate nella MDD e, pertanto, può ridurre la necessità di ulteriori campionamenti per la diagnosi istologica. Coloro che hanno giudicato non favorevolmente il ricorso al test genomico ritenevano che la raccomandazione all'esecuzione del test sia prematura in quanto:

- 1) la sensibilità dello stesso deve migliorare (altrimenti, un risultato negativo non riesce a escludere definitivamente UIP);
- 2) le conseguenze dei risultati falsi negativi devono essere meglio comprese;
- 3) ulteriori studi sono necessari per ottenere informazioni più precise in merito a sensibilità e specificità;
- 4) i dati esistenti definiscono in modo incompleto il valore diagnostico aggiuntivo conferito dal test genomico rispetto ai dati già ottenibili dalla clinica e dalla radiologia, in particolare considerando l'ipotesi di un pattern UIP esistente in più forme di ILD;
- 5) i risultati del test non forniscono i dettagli granulari che l'istopatologia fornisce e sono utili solo nel contesto di una MDD;
- 6) l'importanza di identificare il pattern UIP è minore, nel contesto di una estensione dell'indicazione all'utilizzo dei farmaci antifibrotici;
- 7) tali test non sono ancora ampiamente disponibili.

Molti ritenevano inoltre che la biopsia transbronchiale dovesse essere considerata nello stesso momento in cui si considera il test di classificazione genomica perché la biopsia transbronchiale può avere complicanze (le complicanze della biopsia polmonare transbronchiale sono state riportate in una precedente linea guida [2]); in altre parole, le due richieste d'esame sarebbero da considerare inscindibili. C'è stato accordo sul fatto che i test di classificazione genomica debbano essere riconsiderati a seguito di ulteriori studi.

#### *Parere della commissione delle linee guida*

Il parere della commissione è stato il seguente: forte raccomandazione per il test genomico, 2 su 34 (6%); raccomandazione condizionale per il test genomico, 12 su 34 (35%); raccomandazione condizionale contro il test genomico, 16 su 34 (47%) e una forte raccomandazione contro il test genomico, 3 su 34 (12%). Un partecipante si è astenuto dal voto per insufficienza di competenze.

#### *Esigenze di ricerca*

La base di evidenze scientifiche era notevolmente imprecisa (ampi intervalli di confidenza) a causa delle piccole dimensioni degli studi.

Sono necessari ulteriori studi per ottenere stime più precise di sensibilità e specificità. La ricerca è necessaria anche per migliorare la sensibilità della tecnica stessa, valutare le conseguenze a valle dei risultati falsi negativi (ossia catego-

rizzare erroneamente un paziente con il pattern UIP come non avente il pattern UIP) e determinare la capacità del test genomico di differenziare il pattern UIP correlato all'IPF dal pattern UIP correlato ad altri tipi di ILD.

### Approccio diagnostico

La commissione ha aggiornato i dati chiave delle linee guida del 2018 per la diagnosi di IPF [2]. La modifica principale all'algoritmo diagnostico è che i pazienti con un pattern HRCT di UIP probabile sono ora gestiti in modo simile ai pazienti con UIP, il che significa che il campionamento polmonare dopo una iniziale MDD è meno probabile (Figura 10). La modifica chiave alla figura che descrive le combinazioni di HRCT e pattern istologici è che un pattern HRCT indicativo di una diagnosi alternativa combinato con un pattern istopatologico di probabile UIP è ora considerato indeterminato per IPF piuttosto che non IPF (Figura 9). Il fondamento logico è l'osservazione della commissione che i pazienti con questa combinazione di risultati possono avere modelli eterogenei di comportamento ed esiti della malattia talvolta simili ai pazienti con IPF; pertanto, considerare questi modelli come "indeterminati" sembra preferibile alla condotta più restrittiva fornita nella linea guida precedente [2].

### Raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento della IPF

*Suggeriamo di non trattare i pazienti con IPF con farmaci antiacidi allo scopo di migliorare gli esiti respiratori (raccomandazione condizionale, evidenza di qualità molto bassa).*

*Osservazioni: i farmaci antiacidi e altri interventi possono essere appropriati per i pazienti con IPF e sintomi di malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) allo scopo di migliorare gli esiti correlati al reflusso gastroesofageo (GER) in accordo con le linee guida specifiche per il GER.*

*Contesto:* i farmaci antiacidi erano suggeriti nelle linee guida precedenti per migliorare gli esiti respiratori nei pazienti con IPF [1, 3]. Le raccomandazioni si basavano su diverse osservazioni. In primo luogo, fino al 90% dei pazienti con IPF presenta GER acido anomalo [80, 81]. In secondo luogo, i pazienti con IPF hanno un'alta prevalenza di ernie iatali [82]. In terzo luogo, in teoria, la microaspirazione potrebbe peggiorare l'IPF. In quarto luogo, uno studio di coorte retrospettivo

ha riportato che la terapia antiacida era associata a un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti con IPF [83]. Infine, un altro studio osservazionale ha riscontrato una riduzione modesta ma statisticamente significativa del declino della FVC e un minor numero di riacutizzazioni [84]. Da quando quelle raccomandazioni sono state inizialmente formulate, sono state pubblicate nuove evidenze, per cui la commissione delle linee guida ha rivalutato l'argomento.

*Sintesi delle evidenze:* la commissione ha chiesto: "I pazienti con IPF e GER confermato, con o senza sintomi di GERD, dovrebbero essere trattati con farmaci antiacidi per migliorare gli esiti respiratori?" La revisione sistematica su cui si basa la raccomandazione della commissione è pubblicata in modo indipendente [85]; riassumiamo i risultati salienti. Cinque endpoint sono stati designati come critici: progressione della malattia, mortalità, riacutizzazioni, ricoveri e funzionalità polmonare. Due endpoint sono stati designati come importanti: la gravità del GER e gli effetti avversi. Una prima revisione esplorativa non ha identificato studi che analizzassero in modo specifico i pazienti con IPF che sono stati stratificati per avere o non aver confermato il GER al fine di determinare l'efficacia del farmaco antiacido in questi sottogruppi. Pertanto, la strategia di ricerca e i criteri di selezione degli studi sono stati ampliati e sono state cercate evidenze indirette (cioè studi che arruolassero pazienti con IPF indipendentemente dal fatto che il GER fosse stato confermato). Sono stati identificati quindici studi che hanno valutato i farmaci antiacidi nei pazienti con IPF. Il numero di partecipanti variava da 20 a 3.704.

Gli studi includevano un piccolo studio randomizzato che confrontava gli effetti di omeprazolo contro placebo [86], 12 studi osservazionali (4 dei quali arruolavano pazienti da studi randomizzati antifibrotici) che confrontavano inibitori di pompa protonica e/o antagonisti del recettore dell'istamina-2 senza terapia antiacida basale [83, 84, 87-96] e 2 serie di casi che hanno valutato gli inibitori di pompa protonica e/o gli antagonisti del recettore dell'istamina-2 senza un gruppo di controllo [80, 97]. Dieci studi hanno valutato gli inibitori di pompa protonica e/o gli antagonisti del recettore dell'istamina-2 [83, 84, 87, 89-92, 94, 96, 97] e i restanti 5 studi hanno valutato solo gli inibitori di pompa protonica [80, 86, 88, 93, 95].

**PROGRESSIONE DI MALATTIA.** Quando i dati di due studi osservazionali sono stati aggregati mediante metanalisi, i farmaci antiacidi non hanno mostrato effetti statisticamente significativi sulla progressione della malattia definita come un com-

posito di riduzione > 10% della FVC, diminuzione > 50 m nella distanza percorsa in 6 minuti (6MWD) o morte [91, 92]. Uno studio osservazionale su 1.061 pazienti che non è stato incluso nella metanalisi perché definiva la progressione della malattia in modo diverso ha mostrato che i farmaci antiacidi non sono associati a un effetto statisticamente significativo sulla progressione della malattia definita come un composito di riduzione > 5% della FVC o morte; tuttavia, era associato a un'aumentata progressione della malattia quando definito come un composito di riduzione > 10% della FVC o morte [87].

**MORTALITÀ.** Un piccolo studio randomizzato non ha riscontrato differenze significative nella mortalità a 90 giorni quando un inibitore di pompa protonica è stato confrontato con placebo [86] e più studi osservazionali hanno riportato che la mortalità in intervalli di tempo che vanno da 30 settimane a 5 anni non presenta differenze significative con l'utilizzo di farmaci antiacidi, a confronto con nessuna terapia antiacida [84, 91, 92, 96]. Solo il time point a 1 anno è stato riportato da più studi osservazionali, e quindi potrebbe essere valutato da una metanalisi, che non hanno mostrato differenze significative quando il farmaco antiacido è stato confrontato con nessun farmaco antiacido [91, 92, 96]. Allo stesso modo non ci sono state differenze nella mortalità correlata all'IPF secondo quattro studi osservazionali [91-93, 95].

**RIACUTIZZAZIONI E OSPEDALIZZAZIONI.** Le metanalisi di studi osservazionali non hanno rilevato alcun effetto statisticamente significativo sulle riacutizzazioni in un periodo di follow-up da 30 settimane a 1 anno [84, 87] o sui ricoveri in un periodo di follow-up da 90 giorni a 1 anno [84, 91, 92]. Un piccolo trial randomizzato, allo stesso modo, non ha mostrato alcun effetto sui ricoveri a 90 giorni [86].

**FUNZIONE POLMONARE.** Una metanalisi di tre studi osservazionali non ha mostrato alcuna differenza nella variazione della percentuale predetta di FVC quando i pazienti che hanno ricevuto farmaci antiacidi sono stati confrontati con quelli che non hanno ricevuto farmaci antiacidi [89, 91, 92]. Analogamente, ulteriori studi osservazionali non hanno dimostrato differenze nella variazione di FVC o 6MWD tra pazienti con e senza farmaci antiacidi da 30 settimane a 1 anno [84, 91, 92]. Un piccolo studio randomizzato ha mostrato che la FVC e la percentuale predetta di FVC erano entrambe diminuite a 90 giorni nel gruppo omeprazolo, ma non nel gruppo placebo, senza differenze nella  $D_{Lco}$  o nel 6MWD [86].

**EFFETTI COLLATERALI.** Un piccolo studio randomizzato [86] e tre studi osservazionali [87, 91, 92] hanno valutato gli eventi avversi della terapia antiacida nei pazienti con IPF. Nello studio randomizzato, non vi erano differenze in termini di eventi avversi, eventi avversi gravi o eventi avversi specifici a 90 giorni [86]. Due studi osservazionali hanno esaminato specifici eventi avversi e non hanno rivelato alcuna differenza nel gruppo trattato con farmaci antiacidi rispetto al gruppo di controllo a 1 anno [91, 92]. Nel terzo studio osservazionale, non vi era alcuna differenza nel tasso di eventi avversi, ma vi era un tasso più elevato di eventi avversi gravi nel gruppo trattato con farmaci antiacidi rispetto al gruppo di controllo, sebbene lo studio presentasse limitazioni riconosciute dai suoi autori [87].

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE.** La qualità delle evidenze per tutti i risultati è stata valutata come molto bassa, il che significa che la commissione ha una confidenza molto bassa negli effetti stimati e, pertanto, gli effetti riepilogati di seguito devono essere interpretati con cautela. Il motivo principale per la valutazione di qualità molto bassa era che gli endpoint critici si basavano principalmente su studi osservazionali, molti dei quali avevano il rischio di "immortal time" bias. L'unico studio randomizzato era limitato dalla bassa precisione e dal breve follow-up.

### *Conclusioni della commissione per le linee guida*

L'evidenza inerente era osservazionale e indiretta (ovvero, il quesito riguardava i pazienti con IPF che avevano GER confermato, ma l'evidenza consisteva in pazienti non selezionati con IPF, con e senza GER confermato). La commissione ha discusso se debba essere fornita una linea di condotta per i pazienti con IPF più GER confermato (ossia, il quesito originale) o per tutti i pazienti con IPF indipendentemente dal fatto che il GER sia stato confermato o meno (cioè la popolazione per la quale esistono prove dirette), quindi ha votato con una maggioranza di due terzi per fornire una linea di condotta per tutti i pazienti con IPF indipendentemente dal fatto che il GER sia stato confermato. In assenza di benefici definitivi, la commissione ha votato per formulare una raccomandazione condizionale contro il trattamento di pazienti con IPF con farmaci antiacidi al solo scopo di migliorare gli esiti respiratori.

La commissione ha comunque sottolineato tre aspetti. In primo luogo, è possibile che la terapia antiacida possa avere effetti benefici nei pazienti con GER confermato che sono esclusi dagli studi che hanno arruolato tutti i pazienti con IPF

senza GER; pertanto, la condotta potrebbe cambiare se i pazienti con IPF sono distinti come con o senza GER confermato e l'efficacia della terapia antiacida è dipendente da ciascun sottogruppo. In secondo luogo, la qualità delle evidenze era molto bassa, il che significa che la commissione aveva una confidenza molto bassa negli effetti stimati, che dovrebbero essere interpretati con cautela. Infine, i farmaci antiacidi possono essere indicati nei pazienti con IPF con sintomi di GERD per migliorare gli esiti correlati al GER, e la commissione rimanda i lettori alle linee guida di pratica clinica specifiche per il GER.

#### *Parere della commissione delle linee guida*

Il voto della commissione è stato il seguente: forte raccomandazione per i farmaci antiacidi, 0 su 28 (0%); raccomandazione condizionale per farmaci antiacidi, 2 su 28 (7%); raccomandazione condizionale contro i farmaci antiacidi, 24 su 28 (86%); e una forte raccomandazione contro i farmaci antiacidi, 2 su 28 (7%).

Tre partecipanti si sono astenuti dal voto, 1 adducendo prove insufficienti e 2 ritenendo di avere competenze insufficienti.

#### *Esigenze di ricerca*

La prevalenza delle evidenze esistenti è osservazionale e, quindi, suscettibile di bias a causa di fattori di confondimento non misurati. Gli studi randomizzati che confrontano gli effetti del farmaco antiacido e del placebo sugli esiti respiratori nei pazienti con IPF sarebbero un'aggiunta importante sul tema, consentendo potenzialmente raccomandazioni definitive. Teoricamente, la terapia antiacida può avere un effetto differente nei pazienti con GER confermato o sintomatico, quindi gli studi randomizzati dovrebbero essere potenziati per esaminare questi sottogruppi.

*Suggeriamo di non indirizzare i pazienti con IPF alla chirurgia antireflusso allo scopo di migliorare gli esiti respiratori (raccomandazione condizionale, evidenza di qualità molto bassa).*

*Osservazioni: la chirurgia antireflusso può essere appropriata per i pazienti con IPF e sintomi di GERD allo scopo di migliorare gli esiti correlati al GER in accordo con le linee guida specifiche per il GER.*

**Contesto:** la chirurgia antireflusso come trattamento volto a migliorare gli esiti respiratori nei pazienti con IPF non è mai stata considerata nel contesto di una linea guida di pratica clinica.

**Sintesi delle evidenze:** la commissione ha chiesto: "I pazienti con IPF e GER confermato, con o senza sintomi di GERD, dovrebbero essere sottoposti a chirurgia antireflusso per migliorare gli esiti respiratori?" La revisione sistematica su cui si basa la raccomandazione della commissione è pubblicata in modo indipendente [85]; riassumiamo i risultati salienti. Cinque endpoint sono stati designati come critici: progressione della malattia, mortalità, riacutizzazioni, ricoveri e funzionalità polmonare. Due endpoint sono stati designati come importanti: la gravità del GER e gli effetti avversi.

La revisione sistematica ha identificato quattro studi che hanno valutato la chirurgia antireflusso nei pazienti con IPF. Il numero di partecipanti variava da 27 a 204. Gli studi includevano un piccolo studio randomizzato che confrontava la chirurgia antireflusso rispetto al non intervento [98], 2 studi osservazionali che confrontavano la chirurgia antireflusso rispetto al non intervento [83, 99] e 1 serie di casi di pazienti sottoposti a chirurgia antireflusso senza un gruppo di controllo [100]. Lo studio randomizzato richiedeva che i pazienti avessero GER confermato, mentre gli studi osservazionali e le serie di casi indicavano che la maggior parte dei pazienti aveva GER confermato prima dell'intervento chirurgico. Le procedure chirurgiche includevano qualsiasi tecnica di fundoplicatio, che è stato eseguito per via laparoscopica in tre studi.

**PROGRESSIONE DELLA MALATTIA.** Uno studio randomizzato su 58 pazienti con IPF ha misurato l'effetto della chirurgia antireflusso sulla progressione della malattia utilizzando vari endpoint composti nell'arco di 48 settimane:

- 1) riduzione > 10% della FVC o decesso;
- 2) riduzione > 10% della FVC, riacutizzazione o morte;
- 3) ospedalizzazione respiratoria o decesso;
- 4) ricovero non elettivo o decesso;
- 5) diminuzione del 10% della FVC, variazione di 5 punti nell'University of California San Diego Shortness of Breath Questionnaire (UCSD-SOBQ), ospedalizzazione per cause respiratorie o decesso [98].

Il primo e il secondo endpoint non hanno mostrato effetti se analizzati utilizzando

il rischio relativo e gli intervalli di confidenza del 95%, ma hanno raggiunto la significatività statistica quando è stato derivato un valore di P corretto mediante un'analisi di livello inferiore. Il terzo, il quarto e il quinto endpoint non hanno mostrato effetti né con un'analisi del rischio relativo e dell'intervallo di confidenza al 95% né con un'analisi di livello inferiore. Uno studio osservazionale su 34 pazienti ha utilizzato la variazione del fabbisogno di ossigeno come surrogato della progressione della malattia e ha dimostrato la diminuzione del fabbisogno di ossigeno nel gruppo chirurgico e l'aumento del fabbisogno di ossigeno nel gruppo senza intervento chirurgico per un periodo medio di follow-up di 15 mesi [99].

**MORTALITÀ.** Lo studio randomizzato non ha mostrato alcun effetto statisticamente significativo sulla mortalità complessiva a 48 settimane [98], mentre uno studio osservazionale su 204 pazienti con IPF non ha riportato alcuna associazione significativa tra chirurgia antireflusso e mortalità complessiva dopo un periodo di follow-up mediano di 0,3 anni [83].

**ESACERBAZIONE E RICOVERO.** Solo lo studio randomizzato ha misurato i tassi di riacutizzazione e ospedalizzazione. Lo studio non ha riportato alcun effetto statisticamente significativo sulle riacutizzazioni, sui ricoveri per cause respiratorie o sull'ospedalizzazione per qualsiasi causa [98].

**FUNZIONE POLMONARE.** Non ci sono state differenze nelle misurazioni assolute e/o nei cambiamenti di FVC,  $D_{L_{CO}}$  o 6MWD né nello studio randomizzato [98] né nello studio osservazionale di 34 pazienti [99].

**COMPLICANZE CHIRURGICHE.** Le complicanze chirurgiche sono state riportate nello studio randomizzato [98], in uno degli studi osservazionali [99] e nelle serie di casi [100]. I tassi aggregati a 30 giorni di tutte le complicanze chirurgiche e delle complicanze chirurgiche gravi erano rispettivamente del 15 e del 9% [98-100]. Tra le complicanze più comuni, disfagia, distensione addominale e nausea si sono verificate rispettivamente nel 18, 15 e 4% dei pazienti.

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE.** La qualità delle evidenze per tutti i risultati è stata valutata come molto bassa, il che significa che la commissione ha una confidenza molto bassa negli effetti stimati e, pertanto, gli effetti riassunti di seguito

dovrebbero essere interpretati con cautela. Il motivo principale per la valutazione di qualità molto bassa era che molti degli endpoint critici provengono da uno studio randomizzato che è stato declassato a causa del rischio di bias (mancanza di cieco, crossover), imprecisione (intervalli di confidenza ampi a causa di pochi eventi) e potenziali bias di segnalazione (alcuni endpoint secondari non sono stati riportati). Altri endpoint provengono da evidenze osservazionali limitate da dimensioni campionarie ridotte e disponibilità parziale di dati per alcuni esiti.

### *Conclusioni della commissione direttiva*

In assenza di benefici definiti statisticamente significativi e viste le complicanze chirurgiche che si verificano fino al 15% dei pazienti, la commissione ha votato per formulare una raccomandazione condizionale di non sottoporre i pazienti a chirurgia antireflusso allo scopo di migliorare gli esiti respiratori. Tuttavia, la commissione ha evidenziato tre aspetti. In primo luogo, molte delle stime puntuali sarebbero clinicamente importanti se reali, ma gli intervalli di confidenza variano da un grande effetto benefico a un danno, indicando che la dimensione del campione era troppo piccola per confermare o escludere definitivamente un effetto. Ciò suggerisce la necessità di ulteriori ricerche per approfondire questi risultati. In secondo luogo, la qualità delle evidenze è molto bassa, il che significa che la commissione ha una confidenza molto bassa negli effetti stimati. Infine, la raccomandazione condizionale riguarda se i pazienti debbano essere sottoposti a chirurgia antireflusso al solo scopo di migliorare gli esiti respiratori e non è intesa come un giudizio sul valore della chirurgia antireflusso per migliorare gli esiti correlati al GER nei pazienti con IPF. Quest'ultimo può essere appropriato in determinate situazioni.

### *Parere della commissione delle linee guida*

Il voto della commissione è stato il seguente: forte raccomandazione per la chirurgia antireflusso, 0 su 28 (0%); raccomandazione condizionale per la chirurgia antireflusso, 7 su 28 (25%); raccomandazione condizionale contro la chirurgia antireflusso, 15 su 28 (54%) e forte raccomandazione contro la chirurgia antireflusso, 6 su 28 (21%). Due partecipanti si sono astenuti dal voto, indicando entrambi di avere competenze inadeguate per affrontare la questione.

### *Esigenze di ricerca*

L'osservazione principale della revisione sistematica è stata che esiste un singolo studio randomizzato che ha misurato degli endpoint clinicamente significativi e le cui stime puntuali suggeriscono un potenziale effetto benefico, ma lo studio era troppo piccolo per confermare o escludere tale effetto. Pertanto, è necessario uno studio randomizzato più ampio e adeguatamente potenziato che confronti la chirurgia antireflusso con l'assenza di intervento chirurgico in pazienti con GER confermato, con la misurazione di endpoint uguali o simili a quelli dello studio randomizzato esistente [98].

### **Approccio di gestione**

La commissione ha aggiornato una figura chiave che riassume la gestione dell'IPF dalle linee guida dell'IPF del 2011 (Figura 11) [1].

### **Prospettive future**

Le esigenze di ricerca relative a TBLC, test di classificazione genomica, farmaci antiacidi e chirurgia antireflusso sono trattate sopra.

Ulteriori esigenze includono quanto segue:

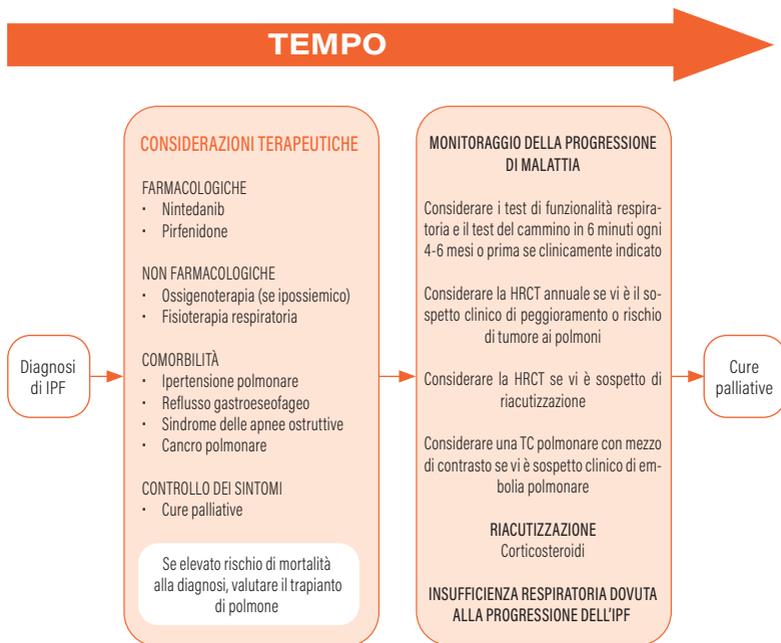
- validare l'utilità della storia familiare o della genetica negli algoritmi diagnostici, poiché includere la familiarità e i dati genetici nell'MDD potrebbe evitare procedure invasive [31, 101–106];
- valutare le terapie combinate [107–112];
- ottimizzare le strategie per migliorare la qualità della vita, compreso il trattamento delle comorbidità, l'attività fisica, il benessere emotivo e la palliazione dei sintomi [31, 113–123].

## **PARTE II: DIAGNOSI E TRATTAMENTO DELLE PPF NELLE ILD FIBROTICHE, OLTRE A IPF**

### **Definizione di PPF**

In un paziente con ILD di causa nota o sconosciuta oltre a IPF con evidenza radiologica di fibrosi polmonare, la PPF è definita come almeno due dei seguenti tre criteri che si verificano nell'anno precedente in assenza di altre spiegazioni (Tabella 4):

- 1) peggioramento dei sintomi respiratori;



**Figura 11.** Percorso schematico per la gestione clinica dei pazienti con fibrosi polmonare idiopatica (IPF), sviluppato utilizzando il consenso mediante discussione. Le considerazioni terapeutiche dovrebbero includere terapie sia farmacologiche (nintedanib e pirfenidone) che non farmacologiche (ossigenoterapia e/o riabilitazione polmonare). I pazienti devono essere valutati e trattati per le comorbilità esistenti, tra cui ipertensione polmonare, reflusso gastroesofageo, apnea ostruttiva del sonno e tumore ai polmoni. I pazienti possono trarre beneficio dall'inclusione delle cure palliative per aiutare nella gestione dei sintomi (tosse, dispnea e/o ansia). I principi e le preferenze del paziente dovrebbero essere tenuti in considerazione. I pazienti ad aumentato rischio di mortalità dovrebbero essere sottoposti a trapianto di polmone al momento della diagnosi. I pazienti devono essere valutati ogni 3-6 mesi o più frequentemente per la progressione della malattia. Le riacutizzazioni possono essere trattate con corticosteroidi. La ventilazione meccanica non è raccomandata nella maggior parte dei pazienti con insufficienza respiratoria. Adattato dalla referenza 1. TC = tomografia computerizzata; HRCT = tomografia computerizzata ad alta risoluzione.

#### TABELLA 4. DEFINIZIONE DI FIBROSI POLMONARE PROGRESSIVA

##### Definizione di PPF

In un paziente conILD di origine nota o non nota oltre alla IPF con evidenza radiologica di fibrosi polmonare, PPF è definita come almeno due dei seguenti tre criteri avvenuti entro l'anno passato senza una spiegazione alternativa\*:

- 1) peggioramento dei sintomi respiratori
- 2) evidenza funzionale di progressione di malattia (uno dei seguenti)
  - a) declino assoluto della FVC > 5% del predetto entro 1 anno di follow-up
  - b) declino assoluto della  $D_{L_{CO}}$  (corretta per Hb) > 10% del predetto entro 1 anno di follow-up
- 3) evidenza radiologica di progressione di malattia (uno o più dei seguenti)
  - a) aumentata estensione o severità delle bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione
  - b) nuove aree a vetro smerigliato con bronchiectasie da trazione
  - c) nuove fini reticolazioni
  - d) aumentata estensione o grossolanità delle alterazioni reticolari
  - e) nuovo o aumentato honeycombing
  - f) aumentata perdita di volume lobare

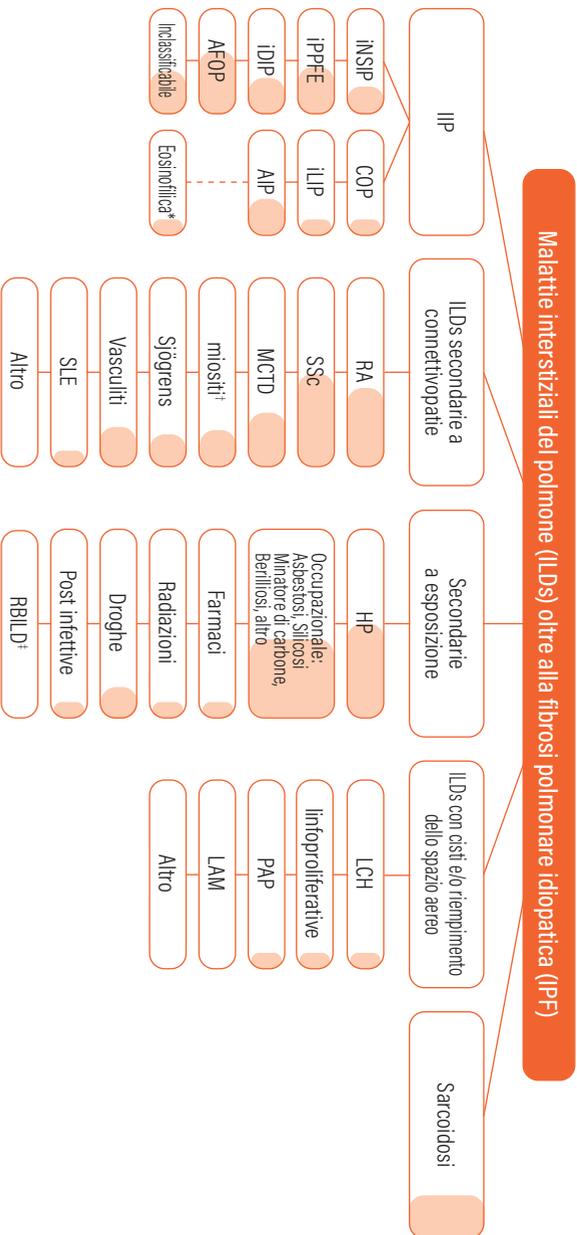
Abbreviazioni: ILD = malattie interstiziali del polmone; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; PPF = fibrosi polmonare progressiva.

\*Anche se è decisivo escludere cause alternative di peggioramento per tutti i pazienti con sospetta progressione, è particolarmente importante nei pazienti con peggioramento dei sintomi respiratori e/o declino della  $D_{L_{CO}}$  data la più bassa specificità di queste variabili per le PPF rispetto alla FVC e alla TC del torace.

- 2) evidenza funzionale di progressione di malattia come definita sotto;
- 3) evidenza radiologica di progressione di malattia come definita sotto.

Anche se è di fondamentale importanza escludere cause alternative di peggioramento per tutti i pazienti con sospetta progressione, questo diviene di particolare importanza nei pazienti con peggioramento dei sintomi respiratori e/o declino della  $D_{L_{CO}}$  data la più bassa specificità di questi parametri per le PPF rispetto alla FVC e la TC del torace.

La commissione ha dato risalto a quattro punti. Primo, la PPF è definita separatamente rispetto alla IPF, che è stata definita nelle precedenti linee guida [1, 2] (Figura 12). Secondo, la PPF non è una diagnosi e la definizione di PPF è a prescindere dalla condizione clinica di base.



**Figura 12.** ILDs che manifestano PPF, sviluppati dalla commissione mediante consenso per discussione. Le aree evidenziate rappresentano la proporzione stimata di pazienti con vari tipi di ILD che manifesta PPF. È importante notare che la IPF non è inclusa nella figura, perché esclusa dalla definizione di PPF. Mentre in pratica tutti i pazienti con IPF manifesteranno una progressione di malattia simile alle PPF, la proporzione di pazienti con ILD oltre alla IPF che manifesta PPF è basata sul consenso delle opinioni e la percezione della commissione internazionale. Non ci sono dati che forniscono l'esatta o stimata proporzione di pazienti che manifestano PPF nelle ILD oltre alla IPF. \*La commissione riconosce che la polmonite eosinofila di causa sconosciuta non era inclusa nella classificazione delle ILP. †Le miositi includono PM/DM/sindrome antisintetasi, che possono essere amiotiche. ‡ Anche se la RBILD è riconosciuta come una conseguenza della esposizione al fumo di sigaretta in pratica in tutti i pazienti con RBILD, RBILD e DIP spesso coesistono. Anche se la DIP è anche correlata all'esposizione al fumo di sigaretta nella maggioranza dei pazienti, la DIP si può osservare anche in alcuni pazienti con connettivopatia senza esposizione al fumo di sigaretta e senza una causa nota. La terapia antinfibrotica è indicata per i pazienti con diagnosi di IPF. (3). La terapia antinfibrotica degli altri tipi di ILD che manifestano PPF è suggerita/raccomandata in questa linea guida. AFOP = polmonite acuta fibrinosa e organizzativa; AIP = polmonite interstiziale acuta; COP = polmonite organizzativa criptogenica; DM = dermatomiosite; HP = polmonite da ipersensibilità; IDIP = polmonite interstiziale desquamativa idiopatica; IIP = polmonite interstiziale idiopatica; ILP = polmonite interstiziale linfocitaria idiopatica; INSIP = polmonite interstiziale non specifica idiopatica; IPPEE = fibroelastosi pleuroparenchimale idiopatica; LAM = limfangioleiomiomatosi; LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans; MCTD = malattia mista del tessuto connettivo; PAP = proteinosi alveolare polmonare; PM = polmiosite; RA = artrite reumatoide; SLE = lupus sistemico eritematoso; Ssc = sclerosi sistemica.

Le patologie fibrotiche del polmone che possono manifestare PPF sono elencate nella Tabella 5. Terzo, i criteri per PPF derivano da diversi studi clinici in quanto la commissione ritiene che un singolo studio non dovrebbe guidare la terapia antifibrotica.

TABELLA 5. MALATTIE POLMONARI FIBROTICHE CHE POSSONO MANIFESTARE PPF	
ILD potenzialmente fibrotiche	Pattern istologici
F-NSIP idiopatica	<ul style="list-style-type: none"> <li>F-INSIP [179]</li> </ul>
PPFE	<ul style="list-style-type: none"> <li>IAFE [179]</li> <li>può coesistere con altri pattern come UIP nei pazienti con altre forme diILD concomitante (per esempio, IPF) [180]</li> </ul>
FOP	<ul style="list-style-type: none"> <li>polmonite organizzativa cicatriziale [181]</li> <li>polmonite organizzativa con fibrosi interstiziale concomitante (qualche volta secondaria a danno alveolare diffuso/polmonite interstiziale acuta) [179, 182]</li> </ul>
DIP	<ul style="list-style-type: none"> <li>DIP*</li> </ul>
CTD-ILD fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> <li>F-NSIP, FOP, UIP (usare criteri istologici per malattie idiopatiche [179])</li> </ul>
HP fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> <li>HP e probabile HP [138]</li> <li>elementi fibrotici possono essere della UIP, F-NSIP, o fibrosi bronchiolocentrica</li> </ul>
ILD occupazionale fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> <li>dipende dalla malattia polmonare occupazionale (asbestosi, HP fibrotica, silicosi, pneumoconiosi, o altro) [183]</li> </ul>
LCH fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> <li>F-LCH [184]</li> </ul>
Sarcoidosi fibrotica	<ul style="list-style-type: none"> <li>granulomi non necrotizzanti con distribuzione linfatica e fibrosi coesistente [185]</li> </ul>
ILD fibrotica inclassificabile	<ul style="list-style-type: none"> <li>idealmente denominati "inclassificabili" solo dopo discussione multidisciplinare. La maggioranza dei casi presenta un pattern combinato o sovrapposto di polmoniti interstiziali classificabili e dovrebbe essere riportata come tale [179]</li> </ul>
Altro	<ul style="list-style-type: none"> <li>fibrosi in associazione a difetti congeniti del metabolismo, disordini da proteine del surfattante, coinvolgimento polmonare da disordini sistemici o altro</li> </ul>

Abbreviazioni: CTD = malattie del tessuto connettivo; DIP = polmonite interstiziale desquamativa; F-LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans fibrotica; F-INSIP = polmonite interstiziale non specifica idiopatica fibrotica; F-NSIP = polmonite interstiziale non specifica fibrotica; FOP polmonite organizzativa fibrosante; HP = polmonite da ipersensibilità; IAFE = fibrosi ed elastosi intralveolare; ILD = malattie interstiziali del polmone; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; LCH = istiocitosi a cellule di Langerhans; PPFE = fibroelastosi pleuroparenchimale; UIP = polmonite interstiziale usuale. \*La terminologia per le polmoniti interstiziali fibrotiche con caratteristiche tipo DIP è controversa, sovrapponendosi con F-NSIP.

Anche se gli studi clinici hanno utilizzato diversi criteri, hanno identificato popolazioni con progressione di malattia simile. Infine, i criteri di PPF sono stati associati solo alla prognosi; non è chiaro se hanno anche selezionato i pazienti più adatti alla terapia antifibrotica.

La commissione ha considerato anche altri termini. Ha considerato di conservare il termine utilizzato in uno studio clinico cardine [4], "ILD fibrosanti progressive" ma ha preferito adottare il termine "PPF" in quanto:

- 1) la progressione di malattia è il risultato della PPF oltre lo spazio interstiziale nel parenchima polmonare;
- 2) la progressione di malattia comporta un decorso clinico simile alla IPF;
- 3) PPF è un termine semplice e compatibile con quello di "fibrosi polmonare" ampiamente usato e ben conosciuto da clinici e pazienti.

La commissione ha anche considerato di includere il termine "fenotipo" (per esempio, fenotipo fibrotico progressivo). Comunque, "fenotipo" implica che c'è un genotipo identificato, ma non è conosciuto un genotipo associato con PPF. La commissione non era favorevole all'utilizzo di "fenotipo clinico", in quanto era improbabile che venisse distinto dal "fenotipo" dalla maggior parte dei clinici.

### Criteri funzionali di PPF

Ci sono pochi dati pubblicati riguardo alle misure funzionali nei pazienti con PPF. Per questo, la commissione ha derivato i criteri funzionali per PPF dalla estrapolazione dei dati dai pazienti con IPF in quanto il decorso clinico e la prognosi della IPF e PPF sono simili [124]. La commissione ha definito l'evidenza funzionale della progressione di malattia come la presenza di una delle seguenti condizioni, se attribuibili a un peggioramento della fibrosi:

- 1) declino assoluto della FVC > 5% in 1 anno di follow-up;
- 2) declino assoluto della  $D_{L_{CO}}$  (corretta per Hb) > 10% in 1 anno di follow-up.

Diversi criteri funzionali sono stati discussi, inclusi i cambiamenti della FVC, la  $D_{L_{CO}}$  e la distanza al test del cammino, riacutizzazioni di malattia; ospedalizzazioni; insorgenza o peggioramento della ipertensione polmonare e cambiamenti della qualità di vita. Solo cambiamenti della FVC e della  $D_{L_{CO}}$  sono stati accettati dalla commissione, dato che gli altri parametri possono variare considerevolmente o possono essere alterati dal contesto clinico (per esempio, ospedalizzazioni).

### *Declino assoluto della FVC*

FVC è il parametro funzionale più spesso utilizzato per seguire i pazienti con IPF in quanto associato con la prognosi [125]. La commissione ha scelto un declino assoluto della FVC > 5% in 1 anno come criterio di progressione, un valore che è stato estrapolato dalla letteratura disponibile per l'IPF.

Anche se alcuni studi hanno utilizzato la variazione relativa della FVC per definire la progressione della fibrosi polmonare, la commissione preferisce usare la variazione assoluta in quanto prevede endpoint più deboli ed è considerato un importante predittore di mortalità in IPF [126]. È importante comprendere che le variazioni assolute e relative della FVC identificano popolazioni differenti. Per esempio, un paziente con una FVC predetta iniziale del 60% verrebbe definito come progressivo con FVC del 55% se definito come declino assoluto  $\geq$  5% ma verrebbe definito come progressivo con FVC del 57% se definito come declino relativo  $\geq$  5%. Il declino assoluto della FVC è calcolato come il valore iniziale della FVC meno il finale (esempio 1: 60% predetto meno 55% predetto è uguale a 5% declino assoluto; esempio 2: 1.000 ml meno 950 ml uguale a 50 ml di declino assoluto), mentre un declino relativo della FVC è calcolato come la differenza tra il valore iniziale e finale di FVC, diviso per il valore iniziale (esempio 1: [60% predetto meno 57% predetto] diviso 60% predetto uguale a 5% declino relativo; esempio 2: [1.000 ml meno 950 ml] diviso per 1.000 ml uguale a 5% declino assoluto).

Evidenziando l'importanza della FVC come misura di progressione di malattia, la FVC è stata utilizzata per definire la progressione di malattia negli studi recenti in pazienti con PPF, incluso il trial INBUILD (Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease) [4], il trial RELIEF (Exploring Efficacy and Safety of Oral Pirfenidone for Progressive, Non-IPF Lung Fibrosis) [127] e un trial sui pazienti con ILD inclassificabile (uILD) [128]. In accordo con una analisi retrospettiva, possono esserci differenze significative nel corso della malattia in relazione ai criteri utilizzati per definire la progressione [129].

### *Declino assoluto della DL<sub>co</sub>*

La DL<sub>co</sub> non è considerato un endpoint efficace negli studi clinici dei pazienti con fibrosi polmonari, probabilmente a causa della variabilità tra pazienti, diverse tecniche nei laboratori di funzionalità polmonare e mancanza di specificità in termini di progressione di fibrosi. Nonostante questi limiti, il cambiamento della DL<sub>co</sub> (corretta per Hb) è un predittore coerente e forte di mortalità nei pazienti con

differenti fibrosi polmonari [130, 131]. L'inclusione della  $DL_{CO}$  come criterio di PPF da parte della commissione è giustificato da questa base, con la condizione che è essenziale escludere cause alternative di peggioramento della  $DL_{CO}$  prima di attribuire qualsiasi declino alla progressione della fibrosi. Il requisito della  $DL_{CO}$  come indicatore di progressione richiede valutazioni aggiuntive come la HRCT per escludere cause alternative. Il declino del valore assoluto della  $DL_{CO}$  corretta per Hb in assenza di altre cause risulta legato a PPF soprattutto se accompagnato da una riduzione della FVC o da un aumento della fibrosi alla HRCT.

La commissione ha definito un declino assoluto della  $DL_{CO}$  come significativo  $> 10\%$ , giustificando una soglia più alta sulla base delle limitazioni tecniche che influenzano la riproducibilità di questa misura. Come per la FVC, la commissione preferisce usare il declino assoluto rispetto a quello relativo. Per esempio, un paziente che comincia con  $DL_{CO}$  del 60% del predetto sarebbe definito come progressivo a una  $DL_{CO}$  del 50% o più bassa se consideriamo un declino assoluto  $> 10\%$  ma sarebbe definito come progressivo a una  $DL_{CO}$  del 54% o più bassa se consideriamo un declino relativo  $> 10\%$ .

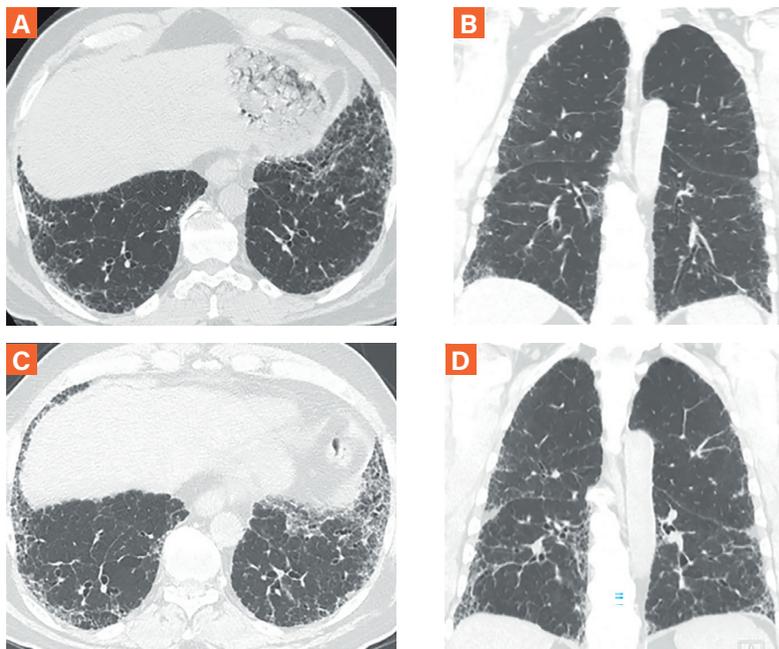
Un criterio aggiuntivo considerato dalla commissione sono state le riacutizzazioni, ma non è ritenuto appropriato per la definizione di PPF perché ha una sua definizione separata [132]. Nella pratica, i clinici dovrebbero rivalutare i pazienti dopo le riacutizzazioni e utilizzare questi criteri per definire se si è verificata una progressione.

## Criteri radiologici di PPF

### *Determinazione visiva della progressione della fibrosi polmonari*

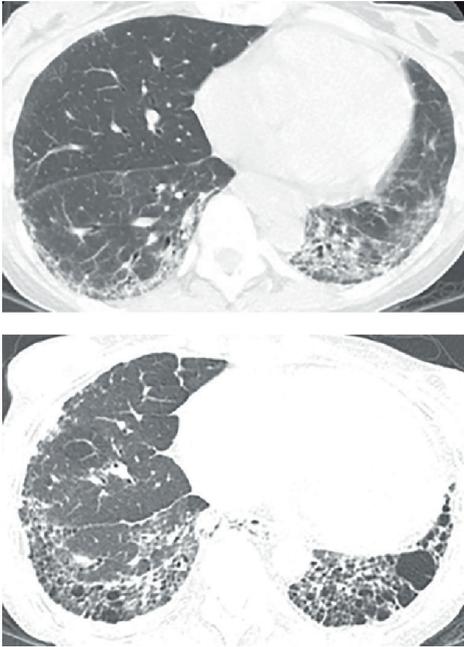
La progressione della fibrosi è tipicamente valutata visivamente, considerando la percentuale di volume polmonare occupata da alterazioni fibrotiche agli apici, alle zone medie e alle basi polmonari. Le sezioni contigue HRCT assiali, coronali e sagittali delle scansioni iniziali e di follow-up vengono confrontate l'una accanto all'altra dopo aver corretto per i cambiamenti di volume polmonare. Un'augmentata estensione delle componenti fibrotiche denota progressione (Figura 13). Queste possono includere aumentate bronchiectasie e bronchioloectasie da trazione, nuove opacità a vetro smerigliato, aumentate reticolazioni, nuovo o aumentato honeycombing e aumentata perdita di volume polmonare.

Nella IPF, la progressione si manifesta di solito da un'augmentata estensione del pattern UIP, in entrambi i piani coronali e sagittali [133-135]. La misura e il numero



**Figura 13.** Fibrosi polmonare progressiva in un paziente con fibrosi polmonare idiopatica (pattern UIP probabile). (A e B) immagini basali assiali e coronali mostrano moderata estensione delle reticolazioni con bronchiectasie da trazione, con predominanza subpleurica delle basi polmonari (C e D) immagini corrispondenti di 4 anni dopo mostrano notevole aumento in estensione delle alterazioni e aumentate bronchiectasie da trazione.

delle cisti di nido d'ape (honeycombing) spesso aumentano in relazione alla progressione di malattia. La progressione delle bronchiectasie e bronchiolectasie è un forte predittore indipendente di mortalità in IPF [136]. NelleILD oltre alla IPF, comunque, il pattern di progressione è variabile e può includere dall'evoluzione delle aree a vetro smerigliato alle reticolazioni [134, 137], dall'evoluzione delle reticolazioni all'honeycombing [137] e/o l'aumento delle bronchiectasie/bronchiolectasie da trazione. Alcuni pazienti con polmonite interstiziale non specifica (NSIP) potrebbero progredire a pattern TC tipo UIP con honeycombing [137-139] (Figura 14). Il follow-up con HRCT è indicato quando c'è un sospetto clinico di peggioramento di fibrosi. L'intervallo ottimale per il follow-up con HRCT per determinare la pro-



**Figura 14.** PPF secondaria a polmonite interstiziale non specifica fibrotica (NSIP). (A) tomografia computerizzata in una donna di 45 anni con scleroderma mostra reticolazioni maggiori alle basi polmonari e aree a vetro smerigliato con risparmio subpleurico, tipica della NSIP. (B) nove anni dopo, la fibrosi è progredita con aumentata estensione delle reticolazioni, aumentate bronchiectasie da trazione ed evoluzione delle reticolazioni in honeycombing. È presente sottile versamento pleurico bilaterale.

gressione di malattia non è noto. I pochi dati suggeriscono che nei pazienti con sclerosi sistemica e funzione polmonare stabile, ripetere una HRCT torace entro 12-24 mesi dal baseline potrebbe essere utile per rilevare prontamente la progressione e possibilmente influenzare la prognosi [140].

La HRCT annuale può essere anche considerata per valutare le complicanze, particolarmente il tumore polmonare.

È difficile predire la proporzione di pazienti con ILD non IPF che svilupperà un pattern fibrotico progressivo; comunque, alcune alterazioni HRCT sono considerate indicative di progressione di malattia. Per esempio, in aggiunta alla presenza di honeycombing e bronchiectasie da trazione, che sono associate a una peggiore prognosi, una maggiore estensione dei cambiamenti fibrotici è nota come predittiva di mortalità in IPF, ILD associata ad artrite reumatoide, sclerosi sistemica, polmonite da ipersensibilità fibrotica, sarcoidosi polmonare, ILD inclassificabile [141]. Le caratteristiche TC di iniziale fibrosi polmonare includono reticolazioni fini, linee intralobulari e distorsioni architettiche (irregolari, vasi polmonari tortuosi e vie

aeree o anatomia lobulare distorta), viste sia come alterazioni singole o sovrapposte alle aree a vetro smerigliato. Questo pattern, suggestivo di alterazioni interstiziali in una fase iniziale, potrebbe essere visto incidentalmente sulle scansioni TC toraciche o addominali ottenute per altri quesiti, incluso lo screening per tumore del polmone ed è spesso associato a evidenza istologica di fibrosi [142]. Queste alterazioni interstiziali polmonari accidentali (ILA) [143] rappresentano un fattore di rischio indipendente di mortalità. Almeno il 40% dei pazienti con ILA mostra progressione delle alterazioni TC quando seguite nell'arco di 4-6 anni [142] (si veda la Figura E1 nel supplemento online).

### *Valutazione quantitativa della progressione di fibrosi polmonare*

La TC quantitativa computer-based (QCT) può fornire una misura più oggettiva e riproducibile di progressione rispetto alla valutazione visiva [144, 145] (Figura E2). La QCT si è evoluta da tecniche relativamente semplici basate su istogrammi [146, 147] a metodi di machine learning basati sui pattern [112, 148-152], istogrammi di zona [31, 153-158] e classificazioni basate sul deep learning [159-161]. Questi approcci hanno definito con successo l'estensione, la progressione di malattia e la mortalità predetta. Ulteriori validazioni e adozione di protocolli standard saranno necessari prima che la QCT sia ampiamente diffusa nella comunità scientifica.

### **Raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento di PPF, oltre alla IPF**

*Pirfenidone. Noi raccomandiamo ricerche future sulla efficacia e sicurezza del pirfenidone sia 1) nelle non IPF ILD che manifestano PPF in generale e 2) in casi specifici di non IPF ILD che manifestano PPF.*

CONTESTO. È possibile che i farmaci antifibrotici che rallentano la progressione di malattia in IPF rallentino la progressione anche in PPF. Un farmaco antifibrotico come il pirfenidone è un farmaco orale con attività antinfiammatoria, antiossidante e antiproliferativa che è stato raccomandato per il trattamento della IPF nelle precedenti linee guida [3].

La commissione ha chiesto, "I pazienti con PPF dovrebbero essere trattati con pirfenidone?". Dato che diversi tipi di ILD possono manifestare PPF, questa domanda principale è stata fatta anche per otto specifici tipi di ILD che possono manifestare PPF:

- 1) i pazienti con PPF e pattern UIP radiologico dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 2) i pazienti con PPF e pattern non UIP radiologico dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 3) i pazienti con HP fibrotica progressiva dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 4) i pazienti con ILD fibrotica progressiva correlata a CTD dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 5) i pazienti con NSIP fibrotica progressiva dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 6) i pazienti con sarcoidosi fibrotica progressiva dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 7) i pazienti con ILD occupazionale fibrotica progressiva dovrebbero essere trattati con pirfenidone?
- 8) i pazienti con ILD inclassificabile fibrotica progressiva dovrebbero essere trattati con pirfenidone?

Gli endpoint critici includevano la mortalità e la progressione di malattia (determinata dal cambiamento della FVC). Gli endpoint importanti includevano la funzione polmonare (determinata dai cambiamenti del FEV<sub>1</sub>, TLC, D<sub>Lco</sub> e 6MWD), sintomi respiratori (determinata dal cambiamento del St. George's Respiratory Questionnaire, Leicester Cough Questionnaire, UCSD-SOBQ o della scala VAS per la tosse), e gli eventi avversi (AEs).

**SINTESI DELLE EVIDENZE.** La revisione sistematica su cui si basa la raccomandazione della commissione è pubblicata indipendentemente [162]; noi riassumiamo i risultati principali. La revisione sistematica ha identificato due studi randomizzati che hanno arruolato pazienti con PPF e valutato gli effetti del pirfenidone [127, 128]. Uno studio sulle uILD ha assegnato 253 pazienti con uILD fibrotica a ricevere pirfenidone o placebo in maniera casuale, poi seguiti per 24 settimane [128]. L'altro studio (RELIEF) ha assegnato casualmente 127 pazienti con PPF a ricevere pirfenidone o placebo, poi seguiti per 48 settimane [127]. L'ultimo studio ha incluso pazienti con HP cronica, ILD associata a CTD, NSIP, e fibrosi polmonare associata ad asbesto. Lo studio è stato concluso precocemente per futility a causa del lento arruolamento; comunque, imputando i dati mancanti, questi erano a favore del braccio del pirfenidone per l'analisi primaria.

**PROGRESSIONE DI MALATTIA.** Quando gli studi sono stati aggregati dalla metanalisi, il pirfenidone ha ridotto il declino della FVC di 100 ml e della percentuale del predetto della FVC del 2,3% nell'arco di 24 settimane [127, 128]. Nello studio sulle uILD, il pirfenidone ha ridotto di 1,6 volte la probabilità che la percentuale predetta di FVC declini > 5% e ha ridotto di 1,9 volte la possibilità che la percentuale predetta di FVC declini > 10% [128].

**MORTALITÀ.** Lo studio sulle uILD non ha dimostrato una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza senza progressione [128]. Allo stesso modo, lo studio RELIEF non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza senza progressione o mortalità a 48 settimane [127].

**FUNZIONE POLMONARE.** Solo lo studio RELIEF ha mostrato cambiamenti del FEV<sub>1</sub> e TLC, nessuno dei quali è stato statisticamente significativo [127]. Lo studio RELIEF ha mostrato che il pirfenidone ha ridotto il declino medio della D<sub>Lco</sub> di 0,40 mmol/kPa/min [127], mentre lo studio sulle uILD ha mostrato che i pazienti con uILD fibrotica che hanno ricevuto il pirfenidone hanno un rischio ridotto di 3,7 volte di andare incontro a un declino della D<sub>Lco</sub> > 15%, anche se non c'è stata una differenza statisticamente significativa nel cambiamento medio della D<sub>Lco</sub> % predetta [128]. Combinando gli studi con la metanalisi, il pirfenidone ha attenuato il declino del 6MWD di 25,2 m, mentre nello studio sulle uILD il numero di pazienti il cui declino del 6MWD > 50 m è rimasto inalterato [127, 128].

**SINTOMI RESPIRATORI.** Non si è evidenziata una differenza significativa in media nel punteggio del St. George's Respiratory Questionnaire, Leicester Cough Questionnaire, UCSD-SOBQ o della VAS per la tosse [127, 128].

**EVENTI AVVERSI.** Il pirfenidone ha aumentato il rischio di eventi gastrointestinali di 1,8 volte e la fotosensibilità di 4,9 volte. Il pirfenidone ha aumentato il rischio di qualsiasi evento avverso di 1,2 volte e il rischio di eventi avversi relativi al trattamento di 1,5 volte [128].

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE.** La qualità delle evidenze per tutti gli endpoint è stata valutata come molto bassa, volendo dire che la commissione dovrebbe avere una confidenza molto bassa negli effetti stimati, e perciò, gli effetti riassunti sotto dovrebbero essere interpretati con cautela.

La ragione principale per la valutazione molto bassa della qualità è stata che, anche se ci sono 2 studi clinici randomizzati, uno studio è stato interrotto precocemente per futility ed entrambi gli studi sono limitati dai piccoli campioni di studio, risultando in intervalli di confidenza i cui estremi includono sia beneficio che danno.

### *Conclusioni della commissione delle linee guida*

Circa un terzo della commissione si è astenuta dal voto a favore o contro il pirfenidone, citando insufficienti evidenze, cedendo a una raccomandazione di ricerca in accordo con le regole di voto prespecificate. Tra i membri della commissione che erano disposti a votare a favore o contro il pirfenidone, c'è stato un consenso unanime a favore del pirfenidone. La commissione delle linee guida come insieme ha riconosciuto che il pirfenidone è una terapia promettente per le PPF diverse da IPF ma ha manifestato due maggiori preoccupazioni. Primo, i membri hanno sottolineato il fatto che gli effetti stimati su cui hanno basato le loro decisioni derivavano da soli 127 pazienti che avevano una PPF dovuta a una ILD oltre alla uILD fibrotica, che non era stata definita in modo preciso. Secondo, erano preoccupati che se avessero deciso per una raccomandazione specifica per i pazienti con uILD, questo avrebbe potuto scoraggiare i clinici dalla ricerca rigorosa nell'identificare il tipo sottostante di ILD prima dell'inizio della terapia, e i dati erano insufficienti a giustificare un cambio di schema così drastico.

### *Voto della commissione delle linee guida*

Il voto della commissione è stato come segue: forte raccomandazione a favore del pirfenidone, 0 di 34 (0%); raccomandazione condizionale a favore del pirfenidone, 21 di 34 (62%); raccomandazione condizionale contro il pirfenidone, 0 di 34 (0%) e forte raccomandazione contro il pirfenidone, 0 di 34 (0%). Tredici partecipanti (38%) si sono astenuti, 11 adducendo la carenza di evidenze per generare una raccomandazione e 2 citando una esperienza insufficiente per fornire un giudizio ponderato.

### *Indirizzi di ricerca*

Gli studi clinici esistenti randomizzati includono solo 380 pazienti con PPF, tra i quali 253 hanno una uILD fibrotica che manifesta PPF. Sono necessari studi clinici randomizzati aggiuntivi che arruolino pazienti con PPF dovuta ad altri tipi di ILD, che confrontino il pirfenidone con il placebo e misurino la progressione di

malattia, la mortalità e gli eventi avversi. Il numero di pazienti dovrebbe essere sufficiente a permettere una analisi indipendente di ogni tipo di ILD.

### *Nintedanib*

- *Noi suggeriamo il nintedanib per il trattamento delle PPF nei pazienti per i quali la gestione standard per la ILD fibrotica oltre alla IPF non abbia funzionato (raccomandazione condizionale, bassa qualità di evidenza).*

*Osservazioni: la gestione standard differirà da paziente a paziente. In molti pazienti sarà il trattamento immunosoppressivo nel tentativo di stabilizzare o invertire la malattia iniziale, ma non è un prerequisito, come in alcuni pazienti, la gestione standard potrebbe essere la bonifica degli antigeni o l'osservazione. Oltre a ciò, dovrebbe essere riconosciuto che in molte ILDs, mancano le linee guida basate sull'evidenza per la terapia standard; quindi essa può variare da Paese a Paese.*

- *Noi raccomandiamo di effettuare ricerca sulla efficacia e sicurezza del nintedanib in specifici tipi di non IPF ILD che manifestano PPF.*

CONTESTO. Nintedanib è un altro farmaco antifibrotico, come il pirfenidone, che rallenta la progressione di malattia in IPF. È un inibitore intracellulare orale delle tirosinchinasi che blocca i percorsi coinvolti nella fibrogenesi, è stato raccomandato per il trattamento della IPF nelle precedenti linee guida [3].

La commissione ha chiesto, "I pazienti con PPF dovrebbero essere trattati con nintedanib?" Dato che diversi tipi di ILD possono manifestare PPF, questa domanda è stata chiesta anche per gli stessi otto specifici tipi di ILD che sono stati descritti nella sezione precedente del pirfenidone. Gli endpoint critici includevano la mortalità e la progressione di malattia (determinata dal cambiamento della FVC). Endpoint importanti includevano i sintomi respiratori (determinati dai cambiamenti nel questionario King's Brief Interstitial Lung Disease) e gli eventi avversi.

SINTESI DELLE EVIDENZE. La revisione sistematica su cui si basano le raccomandazioni della commissione è pubblicata indipendentemente [163]; riassumiamo i risultati principali. La revisione sistematica ha identificato uno studio clinico randomizzato [4] e una analisi post hoc dello studio [164]. Lo studio randomizzato (INBUILD) ha assegnato 663 pazienti con PPF casualmente al nintedanib o al placebo per 52 settimane, mentre la post hoc analisi ha comparato gli effetti

del nintedanib con il placebo in specifici tipi di ILD che manifestavano PPF. Il tipo di ILD è stato determinato dagli sperimentatori presso ogni sito di studio senza dei criteri diagnostici prespecificati forniti agli sperimentatori, piuttosto che attraverso un processo di revisione centrale, per cui era possibile una variazione diagnostica tra i vari centri.

**PROGRESSIONE DI MALATTIA.** Tra tutti i pazienti con PPF, il declino della FVC si è verificato in entrambi i bracci, nintedanib e placebo, dello studio INBUILD, ma il declino annuale medio è stato significativamente minore nel braccio nintedanib (107 ml). Lo studio ha anche descritto "progressione delle ILD" come un evento avverso senza definirlo in questo contesto; comunque, il nintedanib ha ridotto il rischio di questa progressione di 2,4 volte. La differenza nel declino annuo della FVC tra i bracci nintedanib e placebo è stato 128 ml/anno tra i pazienti che avevano un pattern radiologico UIP, mentre era 75,3 ml/anno tra i pazienti con un pattern radiologico non UIP [4]. Il nintedanib ha ridotto il rischio di progressione delle ILD come AE di 2,3 volte tra i pazienti con un pattern radiologico UIP, ma non c'era una differenza significativa tra i pazienti che avevano un pattern radiologico non UIP [4].

I pazienti con PPF che hanno ricevuto nintedanib avevano un minore declino annuo della FVC se la loro ILD sottostante era collegata a una connettivopatia (106,2 ml/anno in meno), NSIP fibrotica (141,7 ml/anno in meno) o interstiziopatia occupazionale fibrotica (252,8 ml/anno in meno); comunque, non c'è stata una differenza significativa nella progressione della ILD come evento avverso per nessun tipo di ILD. Tra i pazienti con PPF secondaria a HP fibrotica, sarcoidosi, o uILD, non c'è stata una differenza nel declino annuale della FVC o come progressione della ILD come evento avverso. È importante sottolineare che le stime sono basate su un piccolo campione di studio: CTD correlata, n = 147; NSIP fibrotica, n = 125; interstiziopatia occupazionale fibrotica, n = 39; HP fibrotica, n = 173; sarcoidosi, n = 12; uILD, n = 114 e altre, n = 53 [164].

**MORTALITÀ.** Lo studio INBUILD non ha mostrato una differenza significativa nella mortalità globale o eventi avversi seri tra tutti i pazienti con PPF. Allo stesso modo, non c'è stata differenza nella mortalità globale tra i pazienti con PPF che avevano un pattern radiologico UIP [4]. La mortalità non è stata analizzata tra i pazienti con PPF che avevano un pattern radiologico non UIP [4] o per il tipo di ILD sottostante [164].

**EFFETTI AVVERSI.** Tra tutti i pazienti con PPF, il nintedanib ha aumentato gli AEs gastrointestinali, incluso dolore addominale (4,2 volte), nausea (3,1 volte), vomito (3,6 volte), diarrea (2,8 volte), anoressia (2,8 volte), perdita di peso (3,7 volte), aumento dell'aspartato aminotransferasi (3,2 volte), aumento dell'alanina aminotransferasi (3,6 volte). È anche aumentata la probabilità di qualsiasi AE (1,1 volte), un AE che porta alla riduzione permanente della dose (7,9 volte) e un AE che porta alla sospensione del trattamento (1,9 volte). Non c'erano differenze significative negli AEs respiratori (inclusi tosse, dispnea, bronchite e nasofaringite), cefalea, AEs seri o AEs severi [4]. Il risultato di maggiori AEs nel braccio nintedanib è stato registrato indipendentemente dal pattern radiologico UIP o non UIP presentato dai pazienti [4] e indipendentemente dal tipo di ILD sottostante [164], anche se c'è stata una leggera variazione tra i gruppi nei quali gli AEs erano positivi.

**QUALITÀ DELLE EVIDENZE.** La qualità delle evidenze per tutti gli endpoint è stata valutata come bassa, volendo dire che la commissione aveva bassa confidenza negli effetti stimati e, perciò, gli effetti riassunti sotto dovrebbero essere interpretati con cautela. La valutazione generale di bassa qualità è basata sulla più bassa qualità delle evidenze giudicando i 2 endpoint critici; la qualità delle evidenze è stata moderata per la progressione di malattia ma bassa per la mortalità perché c'è stato un singolo studio randomizzato con un piccolo numero di eventi, con intervalli di confidenza i cui estremi includevano sia il beneficio che il danno.

**CONCLUSIONI DELLA COMMISSIONE DELLE LINEE GUIDA.** La decisione per una raccomandazione condizionale per il nintedanib nei pazienti con PPF si è basata su 2 fattori principali:

- 1) c'è stata una riduzione statisticamente significativa nella progressione di malattia misurata come declino annuale della FVC;
- 2) gli AEs sono reversibili sospendendo la terapia.

È importante segnalare che la commissione ha riconosciuto che gli effetti della terapia possono variare a seconda del tipo di ILD sottostante e che la gestione si può basare sulla ILD sottostante nel futuro; comunque, per ora, ci sono dati insufficienti a supporto di un approccio mirato. Perciò, la commissione ha espresso una raccomandazione di ricerca per valutare l'efficacia e la sicurezza e gli AEs del nintedanib nei pazienti con PPF secondaria a specifici tipi di ILD.

PARERE DELLA COMMISSIONE DELLE LINEE GUIDA. Il parere della commissione è stato come segue: raccomandazione forte a favore di nintedanib, 10 di 34 (29%); raccomandazione condizionale a favore di nintedanib, 21 di 34 (62%); raccomandazione condizionale contro il nintedanib, 0 di 34 (0%) e forte raccomandazione contro il nintedanib, 0 di 34 (0%). Tre partecipanti (9%) si sono astenuti dal voto, 1 per evidenza non sufficiente per generare una raccomandazione e 2 per insufficiente esperienza per fornire un giudizio ponderato.

INDIRIZZI DI RICERCA. Lo studio clinico randomizzato esistente ha incluso 663 pazienti con PPF, ma il numero di soggetti con diversi tipi di ILD che possono manifestare PPF era piccolo, oscillando da soli 12 a 173.

Analisi limitate suggeriscono ci potrebbero essere diversi effetti tra i diversi tipi di ILD. Studi aggiuntivi sono necessari per quantificare meglio gli effetti del trattamento e identificare le popolazioni di pazienti che più probabilmente possono beneficiare della terapia.

### Direzioni future

Gli indirizzi di ricerca relativi alla terapia antifibrotica nelle PPF sono stati descritti sopra. Le direzioni future includono i seguenti:

- determinare le ragioni per cui un gruppo di pazienti con ILD di diversa causa sviluppa un fenotipo fibrotico e irreversibile in un tempo relativamente breve nonostante il trattamento iniziale, includendo i trigger, la predisposizione genetica e il ruolo del rimodellamento vascolare [165-167];
- validare i biomarcatori sierici per identificare i pazienti a rischio di PPF [168, 169], che potrebbero beneficiare dell'analisi proteomica del sangue periferico e BAL [169-171] e studi trascrittomici [170, 172, 173];
- validare delle reti neurali convolute (per esempio algoritmi di machine and deep learning) sviluppate da grandi set di dati di HRCT, che sarebbero utili per il riconoscimento dei pattern di malattia, prognosi e identificazione della progressione [159, 174-177] e per la caratterizzazione delle ILAs rilevate [176, 178];
- rendere prioritaria la ricerca relativa ai tempi e all'ordine dei farmaci antifibrotici riguardo ai corticosteroidi e immunosoppressori nei vari tipi di ILD che possono manifestare PPF.

## CONCLUSIONI

Una commissione internazionale, multidisciplinare di esperti ha descritto le caratteristiche radiologiche e istopatologiche della UIP, i test diagnostici per l'IPF e il trattamento del GER in IPF. La commissione ha anche definito le PPF; ha descritto i criteri funzionali, radiologici e istopatologici delle PPF e ha affrontato la terapia antifibrotica per le PPF. Due specifiche domande relative alla diagnosi di IPF, due specifiche domande relative al trattamento della IPF e due specifiche domande relative alla farmacoterapia per le PPF hanno ricevuto risposta con raccomandazioni graduate e basate sull'evidenza. Queste raccomandazioni non sono obbligatorie, in quanto non possono spiegare tutte le circostanze cliniche uniche, e dovrebbero essere rivalutate appena nuove evidenze verranno pubblicate. Queste linee guida sono state riviste dalla commissione ATS Quality Improvement and Implementation; è stato stabilito che nessuna delle raccomandazioni è un obiettivo appropriato per le misure di performance.

Members of the subcommittee are as follows:

GANESH RAGHU, M.D. (Chair)<sup>1,2,3\*</sup>  
 MARTINE REMY-JARDIN, M.D., Ph.D. (Co-Chair)<sup>4†</sup>  
 LUCA RICHELDI, M.D., Ph.D. (Co-Chair)<sup>5‡</sup>  
 CAREY C. THOMSON, M.D., M.P.H. (Co-Chair)<sup>6§</sup>  
 KATERINA M. ANTONIOU, M.D., Ph.D.<sup>7||</sup>  
 BRITTANY D. BISSELL, Pharm.D.<sup>8,9¶</sup>  
 DEMOSTHENES BOUROS, M.D., Ph.D.<sup>10||</sup>  
 IVETTE BUENDIA-ROLDAN, M.D., Ph.D.<sup>11\*\*</sup>  
 FABIAN CARO, M.D.<sup>12\*\*</sup>  
 BRUNO CRESTANI, M.D., Ph.D.<sup>13,14||</sup>  
 THOMAS EWING<sup>‡</sup>  
 MARYA GHAZIPURA, Ph.D., M.S.<sup>15,16¶§§</sup>  
 DERRICK D. HERMAN, M.D.<sup>17¶</sup>  
 LAWRENCE HO, M.D.<sup>1,2|||</sup>  
 STEPHANIE M. HON, M.D.<sup>18¶</sup>  
 TANZIB HOSSAIN, M.D., M.S.<sup>19¶</sup>  
 YOSHIKAZU INOUE, M.D., Ph.D.<sup>20¶¶¶</sup>  
 TAKESHI JOHKOH, M.D., Ph.D.<sup>21¶¶¶</sup>  
 STEPHEN JONES<sup>22+†</sup>  
 FAYEZ KHEIR, M.D., M.Sc.<sup>23¶¶¶</sup>  
 YET H. KHOR, M.B. B.S., Ph.D.<sup>24,25¶</sup>  
 SHANDRA L. KNIGHT, M.L.S.<sup>26¶§§§</sup>  
 MICHAEL KREUTER, M.D.<sup>27,28§||</sup>  
 DAVID A. LYNCH, M.B. B.Ch.<sup>29+|||</sup>  
 MADALINA MACREA, M.D., Ph.D.<sup>30¶</sup>  
 TOBY M. MAHER, M.D., Ph.D.<sup>31,32||¶¶¶</sup>  
 MANOJ J. MAMMEN, M.D., M.Sc.<sup>33¶</sup>  
 FERNANDO J. MARTINEZ, M.D., M.S.<sup>34§|||</sup>  
 MARIA MOLINA-MOLINA, M.D., Ph.D.<sup>35||¶¶¶</sup>  
 JULIE MORISSET, M.D.<sup>36|||</sup>  
 JEFFREY L. MYERS, M.D.<sup>37|||+\*\*\*\*</sup>  
 ANDREW G. NICHOLSON, D.M.<sup>32,38||+\*\*\*\*</sup>  
 AMY L. OLSON, M.D., M.S.P.H.<sup>39|||+\*\*\*</sup>  
 ANNA PODOLANCZUK, M.D., M.S.<sup>34|||</sup>  
 VENERINO POLETTI, M.D., Ph.D.<sup>40,41||</sup>  
 CHRISTOPHER J. RYERSON, M.D., M.A.S.<sup>42+§|||</sup>  
 MOISES SELLMAN, M.D.<sup>43\*\*</sup>  
 MARY E. STREK, M.D.<sup>44|||+\*\*\*</sup>  
 LAUREN K. TROY, M.D., Ph.D.<sup>45||¶¶¶</sup>  
 MARLIES WIJSENBECK, M.D., Ph.D.<sup>46||+\*\*\*</sup>  
 KEVIN C. WILSON, M.D.<sup>47¶</sup>

<sup>1</sup>Center for Interstitial Lung Diseases, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, <sup>2</sup>Department of Medicine, and <sup>3</sup>Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Washington, Seattle, Washington; <sup>4</sup>Department of Thoracic Imaging, University of Lille, Lille, France; <sup>5</sup>Division of Pulmonary Medicine, Gemelli University Hospital IRCCS, Rome, Italy; <sup>6</sup>Department of Medicine, Mount Auburn Hospital/Beth Israel Lahey Health, Harvard Medical School, Cambridge, Massachusetts; <sup>7</sup>Laboratory of Molecular and Cellular Pneumology, Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, University of Crete, Crete, Greece; <sup>8</sup>Pharmacy Practice and Science Department, College of Pharmacy, and <sup>9</sup>Department of Pulmonary, Critical Care, and Sleep, College of Medicine, University of Kentucky, Lexington, Kentucky; <sup>10</sup>Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, Athens Medical Center, Athens, Greece; <sup>11</sup>National Institute of Respiratory Diseases, The Affiliation Translational Research in Aging and Lung Fibrosis, Mexico City, Mexico; <sup>12</sup>Interstitial Lung Disease Unit, "María Ferrer" Hospital, Buenos Aires, Argentina; <sup>13</sup>Université de Paris, Inserm 1152, Labex INFLAMEX, Paris, France; <sup>14</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Service de pneumologie, Centre de référence constitutif des maladies pulmonaires rares, Paris, France; <sup>15</sup>ZS Associates, Global Health Economics and Outcomes Research, New York, New York; <sup>16</sup>Divisions of Epidemiology and Biostatistics, Department of Population Health, New York University Langone Health, New York, New York; <sup>17</sup>Department of Medicine, The Ohio State University, Columbus, Ohio; <sup>18</sup>Department of Medicine, School of Medicine, Tufts University, Boston, Massachusetts; <sup>19</sup>Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, Grossman School of Medicine, New York University Langone Health, New York, New York; <sup>20</sup>National Hospital Organization Kinkichuo Chest Medical Center, Osaka, Japan; <sup>21</sup>Department of Radiology, Kansai Rosai Hospital, Amagasaki,

Hyogo Japan; <sup>22</sup>European Idiopathic Pulmonary Fibrosis Federation, Overijse, Belgium; <sup>23</sup>Department of Thoracic Surgery and Interventional Pulmonary, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; <sup>24</sup>Department of Respiratory and Sleep Medicine, Austin Health, Heidelberg, Victoria, Australia; <sup>25</sup>Faculty of Medicine, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; <sup>26</sup>Library and Knowledge Sciences, <sup>29</sup>Department of Radiology, and <sup>30</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, National Jewish Health, Denver, Colorado; <sup>27</sup>Center for Interstitial and Rare Lung Diseases, Department of Pneumology, Thoraxklinik, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany; <sup>28</sup>German Center for Lung Research, Heidelberg, Germany; <sup>30</sup>Department of Medicine, Veterans Affairs Medical Center, Salem, Virginia; <sup>31</sup>Department of Medicine, Keck School of Medicine of University of Southern California, Los Angeles, California; <sup>32</sup>National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, United Kingdom; <sup>33</sup>Department of Medicine, Jacobs School of Medicine and Biomedical Sciences, University at Buffalo, Buffalo, New York; <sup>34</sup>Department of Medicine, Joan and Sanford I. Weill Cornell Medicine, New York, New York; <sup>35</sup>Interstitial Lung Disease Unit, Respiratory Department, University Hospital of Bellvitge, IDIBELL, University of Barcelona, CIBERES, Barcelona, Spain; <sup>36</sup>Département de Médecine, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; <sup>37</sup>Department of Pathology, Michigan Medicine, Ann Arbor, Michigan; <sup>38</sup>Department of Histopathology, Royal Brompton and Harefield Hospitals, London, United Kingdom; <sup>40</sup>Department of Diseases of the Thorax, G.B. Morgagni Hospital, University of Bologna, Forlì, Italy; <sup>41</sup>Department of Respiratory Diseases and Allergy, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; <sup>42</sup>Department of Medicine, University of British Columbia and Centre for Heart Lung Innovation, St. Paul's Hospital, Vancouver, British Columbia, Canada; <sup>43</sup>Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ismael Cosío Villegas, Mexico City, Mexico; <sup>44</sup>Section of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of

Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois; <sup>45</sup>Centre of Research Excellence in Pulmonary Fibrosis, Royal Prince Alfred Hospital, University of Sydney, Sydney, New South Wales, Australia; <sup>46</sup>Department of Respiratory Medicine, Centre for Interstitial Lung Diseases and Sarcoidosis, Erasmus University Medical Centre, Rotterdam, The Netherlands; and <sup>47</sup>Division of Allergy, Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, School of Medicine, Boston University, Boston, Massachusetts

\*Co-lead, subcommittee to refine the IPF diagnosis algorithm.

‡Co-lead, subcommittee on radiology.

§Co-lead, subcommittee on physiological criteria for PPF.

|| ERS expert.

¶ Methodologist.

\*\* ALAT expert.

‡‡ Patient representative.

§§ Co-lead, subcommittee on guideline methodology.

|||| ATS expert.

¶¶ JRS expert.

\*\*\* Co-lead, subcommittee to define PPF.

‡‡‡ Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.

§§§ Medical librarian.

¶¶¶ Co-lead, subcommittee on future directions.

\*\*\*\* Co-lead, subcommittee on histopathology.

‡‡‡‡ Current affiliation: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. Ridgefield, Connecticut.



## Subcommittee Disclosures:

G.R. served on a data safety and monitoring board for Avalyn; received research support from NIH/NHLBI; and served as a consultant for Bellerophon, Biogen, Blade Therapeutics, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Electra Therapeutics, Fibrogen, Nitto, Novartis, Promedior, Respivant, Roche-Genentech, United Therapeutics, Veracyte, and Zambon. M.R.-J. served on an advisory committee, provided expert testimony, and served as a speaker for Siemens Healthineers; and served as a consultant for Actelion, Boehringer Ingelheim, and LEO Pharma. L.R. served on an advisory committee for Boehringer Ingelheim, CSL Behring, F. Hoffmann La Roche, FibroGen, Nitto, Promedior, and RespiVant; served as a consultant for Acceleron, Asahi Kasei, Biogen Idec, Bristol-Myers Squibb, Celgene, CSL Behring, ImmuneWorks, Nitto, Pliant Therapeutics, RespiVant, Toray Industries, Veracyte, and Zambon; served on a data safety and monitoring board for Celgene; served as a speaker for Boehringer Ingelheim, F. Hoffmann La Roche, and Zambon; and received research support from Boehringer Ingelheim. C.C.T. served on an advisory committee for American College of Radiology and Healthmyne; served as a consultant for American Lung Association and Fulcrum; served as a speaker for American Cancer Society and National Lung Cancer Roundtable; and received royalties from Decision Support Medicine and UpToDate. K.M.A. received research support, travel grants, and honoraria from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Roche. D.B. served on an advisory committee, served as a speaker, and received research support from Boehringer Ingelheim and F. Hoffmann La Roche; received research support from Chiesi Hellas and ELPEN Pharma; and served as a speaker for AstraZeneca and Menarini. B.C. served on an advisory committee for Apellis, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and Bristol-Myers Squibb; and served as a speaker for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bri-

stol-Myers Squibb, Novartis, Roche, and Sanofi. M.G. is an employee of ZS Associates. L.H. served as a consultant for Genentech and Roche. Y.I. served on an advisory committee for Asahi Kasei, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Roche, Savara, and Taiho; served as a consultant for Boehringer Ingelheim, Promedior, Roche, Savara, and Taiho; served as a speaker for Boehringer Ingelheim, Kyorin, Shionogi, and Thermo Fisher; and received research support from Japanese Ministry of Health Labor and Welfare and Japan Agency for Medical Research and Development. Y.H.K. served as a speaker for Boehringer Ingelheim and Roche. M.K. served on an advisory committee and received research support from Boehringer Ingelheim and Roche; and served on an advisory committee for Galapagos. D.A.L. served on an advisory committee and speaker for Boehringer Ingelheim; served as a consultant for Calyx, Parexel, and Veracyte; and has a patent issued for "Systems and methods for automatic detection and quantification of pathology using dynamic feature classification." T.M.M. served on an advisory committee for AstraZeneca, Blade Therapeutics, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Galecto, GlaxoSmithKline, IQVIA, Pliant, Roche/Genentech, and Veracyte; served as a consultant for Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Galapagos, and Roche; served on a data safety and monitoring board for AstraZeneca, Blade Therapeutics, Celgene, Fibrogen, IQVIA, and United Therapeutics; served as a speaker for Boehringer Ingelheim and Roche; and received research support from AstraZeneca and GlaxoSmithKline. F.J.M. served on an advisory committee for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, DevPro, Gilead, GlaxoSmithKline, IQVIA, Nitto, Novartis, Patara/Respivant, Polarean, ProMedior/Roche, and Veracyte; served as a consultant for AbbVie, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, CSL Behring, DevPro, Genentech, GlaxoSmi-

thKline, IQVIA, Novartis, Polarean, ProTERRIX Bio, Pulmatrix, Pulmonx, Raziol, Sanofi, Sanofi/Regeneron, Shionogi, Teva, Theravance/Viatrix, twoXAR, United Therapeutics, Veracyte, and Verona; served on a data safety and monitoring board for AbbVie, Biogen, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Medtronic; served as a speaker for Academy for Continuing Healthcare Learning, Boehringer Ingelheim, Brooklyn Methodist Hospital, CME Outfitters, France Foundation, GlaxoSmithKline, Integritas, Integrity Communication, Medscape, NACE/Haymarket, National Association of Managed Care Physicians, Paradigm, PeerView, Physician Education Resource, Projects in Knowledge, United Therapeutics, UpToDate, Vindico, and WebMD/MedScape; received research support from Afferent/Merck, AstraZeneca, Bayer, Biogen, Boehringer Ingelheim, Chiesi, DevPro, Gilead, GlaxoSmithKline, Nitto, Patara/Respivant, ProMedior/Roche, and Sanofi/Regeneron; and received royalties from UpToDate. M.M.-M. served on an advisory committee for Boehringer Ingelheim, Chiesi, Esteve-Teijin, and Pfizer; served as a speaker for Chiesi and Galapagos; and received research support from Almirall, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, and Roche. J.M. served on an advisory committee and speaker for Boehringer Ingelheim and F. Hoffman La Roche. J.L.M. received research support from Veracyte. A.G.N. served as a consultant for Actelion, Boehringer Ingelheim, Galapagos, Medical Quantitative Image Analysis, and Sanofi; and served as a speaker for Boehringer Ingelheim, Roche, and UpToDate. A.L.O. served as a consultant, speaker, and employee of Boehringer Ingelheim (contributions were prior to employment at Boehringer Ingelheim and participation in guideline ceased when employment began); served as a speaker for France Foundation, Genentech, and Peer View; served on an advisory committee for MCG Diagnostics; and received research support from United Therapeutics. A.P. served on an advisory committee for Boehringer Ingelheim; served as a consultant for EBSCO/DynaMed, Imvaria, Rege-

neron, and Roche; served as a speaker for National Association for Continuing Medical Education; and received research support from NHLBI and American Lung Association. V.P. served on an advisory committee and as a speaker for Boehringer Ingelheim; and served as a speaker for ERBE Elektromedizin. C.J.R. served on an advisory committee for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cipla, Ensho Health Intelligent Systems, F. Hoffmann La Roche, Pliant Therapeutics, and Veracyte; served as a consultant for Boehringer Ingelheim, F. Hoffmann La Roche, and Veracyte; served as a speaker for AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cipla, Ensho Health Intelligent Systems, F. Hoffmann La Roche, Pliant Therapeutics, and Veracyte; and received research support from Boehringer Ingelheim, Galapagos, and F. Hoffmann La Roche. M.S. served as a consultant for Boehringer Ingelheim and Celgene. M.E.S. served on an advisory committee for Fibrogen; served as a consultant for, served as a speaker for, and received research support from Boehringer Ingelheim; and received research support from Galapagos and Novartis. L.K.T. received research support from Bayer, Cook Medical, ERBE Elektromedizin, Karl Storz, Medtronic, Olympus, and Rymed; served as a speaker for Boehringer Ingelheim; and served on an advisory committee for Roche. M.W. served on an advisory committee for Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Galapagos, F. Hoffman La Roche, and Novartis; served as a consultant for CLS Behring, Galapagos, Galecto, F. Hoffman La Roche, Nerre Therapeutics, and Respivant; served on a data safety and monitoring board for Galapagos and Savara; served as a speaker for Boehringer Ingelheim, Galapagos, and F. Hoffman La Roche; and received research support from Boehringer Ingelheim, Galapagos, and F. Hoffman La Roche. K.C.W. is the ATS Chief of Guidelines and Documents, as well as the ATS Documents Editor. B.D.B., I.B.-R., F.C., T.E., D.D.H., S.H., T.H., T.J., S.J., F.K., S.L.K., M.M., and M.J.M. reported no commercial or relevant noncommercial interests.

## BIBLIOGRAFIA

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.; ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788–824.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al.; American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198: e44–e68.
3. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al.; American Thoracic Society; European Respiratory society; Japanese Respiratory Society; Latin American Thoracic Association. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. An update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:e3–e19. [Published erratum appears in *Am J Respir Crit Care Med* 192:644].
4. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al.; INBUILD Trial Investigators. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019;381:1718–1727.
5. Wells AU, Brown KK, Flaherty KR, Kolb M, Thannickal VJ; IPF Consensus Working Group. What's in a name? That which we call IPF, by any other name would act the same. *Eur Respir J* 2018;51:1800692.
6. Graham R, Mancher M, Miller Wolman D, Greenfield S, Steinberg E; Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
7. Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook DJ, Bria WF, El-Solh AA, Ernst A, et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:605–614.
8. Galvin JR, Frazier AA, Franks TJ. Collaborative radiologic and histopathologic assessment of fibrotic lung disease. *Radiology* 2010;255: 692–706.
9. Leslie KO. Idiopathic pulmonary fibrosis may be a disease of recurrent, tractional injury to the periphery of the aging lung: a unifying hypothesis regarding etiology and pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136: 591–600.
10. Mai C, Verleden SE, McDonough JE, Willems S, De Wever W, Coolen J, et al. Thin-section CT features of idiopathic pulmonary fibrosis correlated with micro-CT and histologic analysis. *Radiology* 2017;283:252–263.
11. Johkoh T, Sumikawa H, Fukuoka J, Tanaka T, Fujimoto K, Takahashi M, et al. Do you really know precise radiologic-pathologic correlation of usual interstitial pneumonia? *Eur J Radiol* 2014;83:20–26.
12. Staats P, Kligerman S, Todd N, Tavora F, Xu L, Burke A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol Res Pract* 2015;211:55–61.

13. Piciucchi S, Tomassetti S, Ravaglia C, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. From “traction bronchiectasis” to honeycombing in idiopathic pulmonary fibrosis: a spectrum of bronchiolar remodeling also in radiology? *BMC Pulm Med* 2016;16:87.
14. Tominaga J, Bankier AA, Lee KS, Leung AN, Remy-Jardin M, Akira M, et al.; Study Group of Diffuse Interstitial Lung Disease in Japan. Interobserver agreement in identifying traction bronchiectasis on computed tomography: its improvement with the use of the additional criteria for chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Jpn J Radiol* 2019;37:773–780.
15. Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM; UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 2016;71:45–51.
16. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 2013;266:936–944.
17. Lee SI, Chae EJ, Song JS, Lee JH, Song JW. Pleuroparenchymal fibroelastosis in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2020;25:1046–1052.
18. Oda T, Ogura T, Kitamura H, Hagiwara E, Baba T, Enomoto Y, et al. Distinct characteristics of pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia compared with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2014;146:1248–1255.
19. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J* 2020;55:1802465.
20. Kwon BS, Choe J, Do KH, Hwang HS, Chae EJ, Song JW. Computed tomography patterns predict clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2020;21:295.
21. Raghu G, Wells AU, Nicholson AG, Richeldi L, Flaherty KR, Le Maulf F, et al. Effect of nintedanib in subgroups of idiopathic pulmonary fibrosis by diagnostic criteria. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:78–85.
22. Chung JH, Chawla A, Peljto AL, Cool CD, Groshong SD, Talbert JL, et al. CT scan findings of probable usual interstitial pneumonitis have a high predictive value for histologic usual interstitial pneumonitis. *Chest* 2015;147:450–459.
23. Chung JH, Oldham JM, Montner SM, Vij R, Adegunsoye A, Husain AN, et al. CT-pathologic correlation of major types of pulmonary fibrosis: insights for revisions to current guidelines. *AJR Am J Roentgenol* 2018;210:1034–1041.
24. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society white paper. *Lancet Respir Med* 2018;6:138–153.
25. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:1089–1092.
26. Salisbury ML, Tolle LB, Xia M, Murray S, Tayob N, Nambiar AM, et al. Possible UIP pattern on high-resolution computed tomography is associated with better survival than definite UIP in IPF patients. *Respir Med* 2017;131:229–235.
27. Brownell R, Moua T, Henry TS, Elicker BM, White D, Vittinghoff E, et al. The use of pretest probability increases the value of high-resolution CT in diagnosing usual interstitial pneumonia. *Thorax* 2017;72:424–429.

28. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al.; Cryobiopsy versus Open Lung Biopsy in the Diagnosis of Interstitial lung Disease Alliance (COLDICE) Investigators. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020;8:171-181.
29. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, et al. Cryobiopsy for identification of usual interstitial pneumonia and other interstitial lung disease features: further lessons from COLDICE, a prospective multi-center study. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:1306-1313.
30. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann AmThorac Soc* (In press).
31. Abdelghani R, Thakore S, Kaphle U, Lasky JA, Kheir F. Radial endobronchial ultrasound-guided transbronchial cryobiopsy. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26:245-249.
32. Aburto M, Perez-Izquierdo J, Agirre U, Barredo I, Echevarria-Uraga JJ, Armendariz K, et al. Complications and hospital admission in the following 90 days after lung cryobiopsy performed in interstitial lung disease. *Respir Med* 2020;165:105934.
33. Aragaki-Nakahodo AA, Baughman RP, Shipley RT, Benzaquen S. The complimentary role of transbronchial lung cryobiopsy and endobronchial ultrasound fine needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. *Respir Med* 2017;131:65-69.
34. Bango-Alvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, Fernandez-Fernandez L, Prieto A, Sanchez I, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases-how to do it. *ERJ Open Res* 2017;3:00148-2016.
35. Bondue B, Pieters T, Alexander P, De Vuyst P, Ruiz Patino M, Hoton D, et al. Role of transbronchial lung cryobiopsies in diffuse parenchymal lung diseases: interest of a sequential approach. *Pulm Med* 2017;2017:6794343.
36. Camuset J, Naccache JM, Dhalluin X, Febvre M, Wallyn F, Ouenoure O, et al. Cryobiopsies trans-bronchiques au cours des pneumopathies interstitielles diffuses - expériences préliminaires. *Rev Mal Respir* 2019;36:455-460.
37. Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, Yagüe A, Echegoyen A, Elizalde J, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: are we on the right path? *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:204-209.
38. Cho R, Zamora F, Gibson H, Dincer HE. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease: a retrospective single-center experience. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019;26:15-21.
39. Çirak AK, Katgi N, Erer OF, Çimen P, Tuksavul FF, Hako/glu B. Diagnostic approach in parenchymal lung diseases: transbronchial lung biopsy or cryobiopsy? *Turk J Med Sci* 2020;50:1535-1539.
40. Cooley J, Balestra R, Aragaki-Nakahodo AA, Caudell Stamper DN, Sriprasart T, Swank Z, et al. Safety of performing transbronchial lung cryobiopsy on hospitalized patients with interstitial lung disease. *Respir Med* 2018;140:71-76.
41. Dhooria S, Mehta RM, Srinivasan A, Madan K, Sehgal IS, Pattabhiraman V, et al. The safety and efficacy of different methods for obtaining transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung diseases. *Clin Respir J* 2018;12:1711-1720.

42. Echevarria-Uraga JJ, Pérez-Izquierdo J, García-Garai N, Gómez-Jiménez E, Aramburu-Ojembarrena A, Tena-Tudanca L, et al. Usefulness of an angioplasty balloon as selective bronchial blockade device after transbronchial cryobiopsy. *Respirology* 2016;21: 1094-1099.
43. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryotransbronchial biopsy. *Respirology* 2014;19:683-688.
44. Griff S, Schönfeld N, Ammenwerth W, Blum T-G, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med* 2014;14:171.
45. Hagemeyer L, Theegarten D, Tremel M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease-interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasculitis Diffuse Lung Dis* 2016;33:2-9.
46. Hagemeyer L, Theegarten D, Wohlschläger J, Tremel M, Matthes S, Priegnitz C, et al. The role of transbronchial cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnostic algorithm of interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2016;10:589-595.
47. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, Sánchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis [in English, Spanish]. *Arch Bronconeumol* 2015;51:261-267.
48. Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, Gesierich W, Darwiche K, Hagemeyer L, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease - a prospective, randomized, multicentre cross-over trial. *Respir Res* 2019;20:140.
49. Inomata M, Kuse N, Awano N, Tone M, Yoshimura H, Jo T, et al. Prospective multicentre study on the safety and utility of transbronchial lung cryobiopsy with endobronchial balloon. *ERJ Open Res* 2020;6:00008-2020.
50. Jacob M, Bastos HN, Mota PC, Melo N, Cunha R, Pereira JM, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial cryobiopsy in sarcoidosis. *ERJ Open Res* 2019;5:00203-2019.
51. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017;4:1274099.
52. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013;8:e78674.
53. Lentz RJ, Taylor TM, Kropski JA, Sandler KL, Johnson JE, Blackwell TS, et al. Utility of flexible bronchoscopic cryobiopsy for diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2018;25:88-96.
54. Linhas R, Marçõa R, Oliveira A, Almeida J, Neves S, Campainha S. Transbronchial lung cryobiopsy: associated complications. *Rev Port Pneumol* (2006) 2017;23:331-337.
55. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbón D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology* 2014;19:900-906.
56. Patrucco F, Daverio M, Gavelli F, Castello L, Boldorini R, Rena O, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of lung tumors: a single center experience. *Minerva Biotechnol* 2019;31:111-115.
57. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J* 2016;10:211-216.

58. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, et al. Comparison of trans-bronchial and cryobiopsies in evaluation of diffuse parenchymal lung disease. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2016;23:14–21.
59. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019;19:16.
60. Romagnoli M, Colby TV, Berthet J-P, Gamez AS, Mallet J-P, Serre I, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1249–1256.
61. Shafiek H, Elbially S, El Achy SN, Gad AYS. Transbronchial cryobiopsy validity in diagnosing diffuse parenchymal lung diseases in Egyptian population. *J Multidiscip Healthc* 2019;12:719–726.
62. She S, Steinfort DP, Ing AJ, Williamson JP, Leong P, Irving LB, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: safety of a standardized procedure. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020;27:36–41.
63. Sriprasart T, Aragaki A, Baughman R, Wikenheiser-Brokamp K, Khanna G, Tanase D, et al. A single US center experience of transbronchial lung cryobiopsy for diagnosing interstitial lung disease with a 2-scope technique. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2017;24:131–135.
64. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Prognostic value of trans-bronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med* 2020;8:786–794.
65. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:745–752.
66. Unterman A, Wand O, Fridel L, Edelstein E, Pertzov B, Kramer MR. High diagnostic accuracy of transbronchial cryobiopsy in fibrotic interstitial lung diseases compared to final explant diagnosis. *Respiration* 2019;98:421–427.
67. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: retrospective analysis of 74 cases. *Chest* 2017;151:400–408.
68. Wälscher J, Groß B, Eberhardt R, Heussel CP, Eichinger M, Warth A, et al. Transbronchial cryobiopsies for diagnosing interstitial lung disease: real-life experience from a tertiary referral center for interstitial lung disease. *Respiration* 2019;97:348–354.
69. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, Dubini A, Cavazza A, Piciucchi S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments—diagnostic yield and complications. *Respiration* 2017;93:285–292.
70. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, Wells AU, Colby TV, Tomassetti S, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018;95:188–200.
71. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:1161–1167.

72. Lentz RJ, Argento AC, Colby TV, Rickman OB, Maldonado F. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: a state-of-the-art review of procedural techniques, current evidence, and future challenges. *J Thorac Dis* 2017;9:2186–2203.
73. Bondue B, Schlossmacher P, Allou N, Gazaille V, Taton O, Gevenois PA, et al. Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications. *BMC Pulm Med* 2021;21:135.
74. Kim SY, Diggans J, Pankratz D, Huang J, Pagan M, Sindy N, et al. Classification of usual interstitial pneumonia in patients with interstitial lung disease: assessment of a machine learning approach using highdimensional transcriptional data. *Lancet Respir Med* 2015;3:473–482.
75. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med* 2019;7:487–496.
76. Kheir F, Uribe Becerra JP, Bissell B, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, et al. Use of a genomic classifier in patients with interstitial lung disease: a systematic review. *Ann AmThorac Soc* [online ahead of print] 2 Jun 2021; DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-1970C.
77. Kheir F, Alkhatib A, Berry GJ, Daroca P, Diethelm L, Rampolla R, et al. Using bronchoscopic lung cryobiopsy and a genomic classifier in the multidisciplinary diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Chest* 2020;158:2015–2025.
78. Pankratz DG, Choi Y, Imtiaz U, Fedorowicz GM, Anderson JD, Colby TV, et al. Usual interstitial pneumonia can be detected in transbronchial biopsies using machine learning. *Ann Am Thorac Soc* 2017;14:1646–1654.
79. Richeldi L, Scholand MB, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, Groshong SD, et al. Utility of a molecular classifier as a complement to high-resolution computed tomography to identify usual interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203:211–220.
80. Raghu G, Freudenberger TD, Yang S, Curtis JR, Spada C, Hayes J, et al. High prevalence of abnormal acid gastro-oesophageal reflux in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006;27:136–142.
81. Tobin RW, Pope CE II, Pellegrini CA, Emond MJ, Sillery J, Raghu G. Increased prevalence of gastroesophageal reflux in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1804–1808.
82. Tossier C, Dupin C, Plantier L, Leger J, Flament T, Favelle O, et al. Hiatal hernia on thoracic computed tomography in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2016;48:833–842.
83. Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, Lydell CP, Jones KD, Wolters PJ, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1390–1394.
84. Lee JS, Collard HR, Anstrom KJ, Martinez FJ, Noth I, Roberts RS, et al.; IPFnet Investigators. Anti-acid treatment and disease progression in idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis of data from three randomised controlled trials. *Lancet Respir Med* 2013;1:369–376.
85. Khor YHBB, Ghazipura M, Herman D, Hon SM, Hossain T, Kheir F, et al. Antacid medication and anti-reflux surgery in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review. *Ann Am Thorac Soc* (In press).
86. Dutta P, Funston W, Mossop H, Ryan V, Jones R, Forbes R, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled pilot trial of omeprazole in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019;74:346–353.

87. Costabel U, Behr J, Crestani B, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Stowasser S, et al. Anti-acid therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: insights from the INPULSISVR trials. *Respir Res* 2018;19:167.
88. Ghebremariam YT, Cooke JP, Gerhart W, Griego C, Brower JB, Doyle-Eisele M, et al. Pleiotropic effect of the proton pump inhibitor esomeprazole leading to suppression of lung inflammation and fibrosis. *J TranslMed* 2015;13:249.
89. Jo HE, Corte TJ, Glaspole I, Grainge C, Hopkins PMA, Moodley Y, et al. Gastroesophageal reflux and antacid therapy in IPF: analysis from the Australia IPF Registry. *BMC Pulm Med* 2019;19:84.
90. Kreuter M, Ehlers-Tenenbaum S, Palmowski K, Bruhwylter J, Oltmanns U, Muley T, et al. Impact of comorbidities on mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One* 2016;11:e0151425.
91. Kreuter M, Spagnolo P, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Bonella F, et al. Antacid therapy and disease progression in patients with idiopathic pulmonary fibrosis who received pirfenidone. *Respiration* 2017;93:415–423.
92. Kreuter M, Wuyts W, Renzoni E, Koschel D, Maher TM, Kolb M, et al. Antacid therapy and disease outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis: a pooled analysis. *Lancet Respir Med* 2016;4:381–389.
93. Lee CM, Lee DH, Ahn BK, Hwang JJ, Yoon H, Shin CM, et al. Protective effect of proton pump inhibitor for survival in patients with gastroesophageal reflux disease and idiopathic pulmonary fibrosis. *J Neurogastroenterol Motil* 2016;22:444–451.
94. Liu B, Su F, Xu N, Qu T, Li M, Ju Y. Chronic use of anti-reflux therapy improves survival of patients with pulmonary fibrosis. *Int J Clin Exp Med* 2017;10:5805–5810.
95. Tran T, Assayag D, Ernst P, Suissa S. Effectiveness of proton pump inhibitors in idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based cohort study. *Chest* 2021;159:673–682.
96. Umeda T, Webber B, Tomic R, Brown R, Rudser K, Kim H, et al. Impact of antacid therapy on transplant free survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;159:A4256.
97. Kilduff CE, Counter MJ, Thomas GA, Harrison NK, Hope-Gill BD. Effect of acid suppression therapy on gastroesophageal reflux and cough in idiopathic pulmonary fibrosis: an intervention study. *Cough* 2014;10:4.
98. Raghu G, Pellegrini CA, Yow E, Flaherty KR, Meyer K, Noth I, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (WRAP-IPF): a multicentre, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:707–714.
99. Linden PA, Gilbert RJ, Yeap BY, Boyle K, Deykin A, Jaklitsch MT, et al. Laparoscopic fundoplication in patients with end-stage lung disease awaiting transplantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:438–446.
100. Raghu G, Morrow E, Collins BF, Ho LA, Hinojosa MW, Hayes JM, et al. Laparoscopic anti-reflux surgery for idiopathic pulmonary fibrosis at a single centre. *Eur Respir J* 2016;48:826–832.
101. Cutting CC, Bowman WS, Dao N, Pugashetti JV, Garcia CK, Oldham JM, et al. Family history of pulmonary fibrosis predicts worse survival in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2021;159:1913–1921.
102. García-Sancho C, Buendía-Roldán I, Fernández-Plata MR, Navarro C, Pérez-Padilla R, Vargas MH, et al. Familial pulmonary fibrosis is the strongest risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2011;105:1902–1907.

103. Hunninghake GM, Quesada-Arias LD, Carmichael NE, Martinez Manzano JM, Poli De Frías S, Baumgartner MA, et al. Interstitial lung disease in relatives of patients with pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1240–1248.
104. Krauss E, Gehrken G, Drakopanagiotakis F, Tello S, Dartsch RC, Maurer O, et al. Clinical characteristics of patients with familial idiopathic pulmonary fibrosis (f-IPF). *BMC Pulm Med* 2019;19:130.
105. Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Buendia-Roldán I, Montes-Worboys A, López CE, Vicens-Zygmunt V, et al. Predictive factors and prognostic effect of telomere shortening in pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019;24:146–153.
106. Salisbury ML, Hewlett JC, Ding G, Markin CR, Douglas K, Mason W, et al. Development and progression of radiologic abnormalities in individuals at risk for familial interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:1230–1239.
107. Hewitt RJ, Maher TM. Idiopathic pulmonary fibrosis: new and emerging treatment options. *Drugs Aging* 2019;36:485–492.
108. Hirani N, MacKinnon AC, Nicol L, Ford P, Schambye H, Pedersen A, et al. Target inhibition of galectin-3 by inhaled TD139 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2021;57:2002559.
109. Raghu G, van den Blink B, Hamblin MJ, Brown AW, Golden JA, Ho LA, et al. Effect of recombinant human pentraxin 2 vs placebo on change in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:2299–2307.
110. Spagnolo P, Bonella F, Ryerson CJ, Tzouveleakis A, Maher TM. Shedding light on developmental drugs for idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29:797–808.
111. Trachalaki A, Irfan M, Wells AU. Pharmacological management of idiopathic pulmonary fibrosis: current and emerging options. *Expert Opin Pharmacother* 2021;22:191–204.
112. Richeldi L, Fernandez Perez ER, Costabel U, Albera C, Lederer DJ, Flaherty KR, et al. Pamrevlumab, an anti-connective tissue growth factor therapy, for idiopathic pulmonary fibrosis (PRAISE): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:25–33.
113. Holland AE, Corte T, Chambers DC, Palmer AJ, Ekström MP, Glaspole I, et al. Ambulatory oxygen for treatment of exertional hypoxaemia in pulmonary fibrosis (PFOX trial): a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020;10:e040798.
114. Kahlmann V, Moor CC, Wijsenbeek MS. Managing fatigue in patients with interstitial lung disease. *Chest* 2020;158:2026–2033.
115. Kreuter M, Bendstrup E, Russell A-M, Bajwah S, Lindell K, Adir Y, et al. Palliative care in interstitial lung disease: living well. *Lancet Respir Med* 2017;5:968–980.
116. Lindell K, Raghu G. Palliative care for patients with pulmonary fibrosis: symptom relief is essential. *Eur Respir J* 2018;52:1802086.
117. Lindell KO, Nouria M, Klesen MJ, Klein S, Gibson KF, Kass DJ, et al. Randomised clinical trial of an early palliative care intervention (SUPPORT) for patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and their caregivers: protocol and key design considerations. *BMJ Open Respir Res* 2018;5:e000272.
118. Moor CC, Wijsenbeek MS, Balestro E, Biondini D, Bondue B, Cottin V, et al. Gaps in care of patients living with pulmonary fibrosis: a joint patient and expert statement on the results of a Europe-wide survey. *ERJ Open Res* 2019;5:00124-2019.

119. Perez-Bogerd S, Wuyts W, Barbier V, Demeyer H, Van Muylem A, Janssens W, et al. Short and long-term effects of pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2018;19:182.
120. Somogyi V, Chaudhuri N, Torrasi SE, Kahn N, Müller V, Kreuter M. The therapy of idiopathic pulmonary fibrosis: what is next? *Eur Respir Rev* 2019;28:190021.
121. Torrasi SE, Ley B, Kreuter M, Wijsenbeek M, Vittinghoff E, Collard HR, et al. The added value of comorbidities in predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: a multicentre observational study. *Eur Respir J* 2019;53:1801587.
122. Whitty JA, Rankin J, Visca D, Tsipouri V, Mori L, Spencer L, et al. Costeffectiveness of ambulatory oxygen in improving quality of life in fibrotic lung disease: preliminary evidence from the Am-bOx trial. *Eur Respir J* 2020;55:1901157.
123. Wijsenbeek MS, Holland AE, Swigris JJ, Renzoni EA. Comprehensive supportive care for patients with fibrosing interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:152–159.
124. Brown KK, Martinez FJ, Walsh SL, Thannickal VJ, Prasse A, Schlenker-Herceg R, et al. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2020;55:2000085.
125. Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis—FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015;372:1189–1191.
126. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1382–1389.
127. Behr J, Prasse A, Kreuter M, Johow J, Rabe KF, Bonella F, et al. RELIEF Investigators. Pirfenidone in patients with progressive fibrotic interstitial lung diseases other than idiopathic pulmonary fibrosis (RELIEF): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med* 2021;9:476–486.
128. Maher TM, Corte TJ, Fischer A, Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Pirfenidone in patients with unclassifiable progressive fibrosing interstitial lung disease: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:147–157.
129. Kreuter M, Kahn N, Sambataro FM, Heussel C, Sambataro G, Vancheri C, et al. To be or not to be—the uncertainty of PF-ILD. *Eur Respir J* 2020;56:3713.
130. Collard HR, King TE Jr, Bartelson BB, Vourlekis JS, Schwarz MI, Brown KK. Changes in clinical and physiologic variables predict survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:538–542.
131. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2013;42:750–757.
132. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: an international working group report. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:265–275.
133. Akira M, Inoue Y, Arai T, Okuma T, Kawata Y. Long-term follow-up high-resolution CT findings in non-specific interstitial pneumonia. *Thorax* 2011;66:61–65.
134. Lee HY, Lee KS, Jeong YI, Hwang JH, Kim HJ, Chung MP, et al. High-resolution CT findings in fibrotic idiopathic interstitial pneumonias with little honeycombing: serial changes and prognostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2012;199:982–989.

135. Yamauchi H, Bando M, Baba T, Kataoka K, Yamada Y, Yamamoto H, et al. Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing. *PLoS One* 2016;11:e0166168.
136. Jacob J, Aksman L, Mogulkoc N, Procter AJ, Gholipour B, Cross G, et al. Serial CT analysis in idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of visual features that determine patient outcome. *Thorax* 2020;75:648–654.
137. Silva CIS, Müller NL, Hansell DM, Lee KS, Nicholson AG, Wells AU. Nonspecific interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis: changes in pattern and distribution of disease over time. *Radiology* 2008;247:251–259.
138. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202:e36–e69.
139. Salisbury ML, Gross BH, Chughtai A, Sayyoush M, Kazerooni EA, Bartholmai BJ, et al. Development and validation of a radiological diagnosis model for hypersensitivity pneumonitis. *Eur Respir J* 2018;52:1800443.
140. Carnevale A, Silva M, Maietti E, Milanese G, Saracco M, Parisi S, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin Rheumatol* 2021;40:213–219.
141. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019;20:57.
142. Putman RK, Gudmundsson G, Axelsson GT, Hida T, Honda O, Araki T, et al. Imaging patterns are associated with interstitial lung abnormality progression and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:175–183.
143. Hatabu H, Hunninghake GM, Lynch DA. Interstitial lung abnormality: recognition and perspectives. *Radiology* 2019;291:1–3.
144. Hansell DM, Goldin JG, King TE Jr, Lynch DA, Richeldi L, Wells AU. CT staging and monitoring of fibrotic interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the Fleischner Society. *Lancet Respir Med* 2015;3:483–496.
145. Wu X, Kim GH, Salisbury ML, Barber D, Bartholmai BJ, Brown KK, et al. Computed tomographic biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: the future of quantitative analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:12–21.
146. Best AC, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Quantitative CT indexes in idiopathic pulmonary fibrosis: relationship with physiologic impairment. *Radiology* 2003;228:407–414.
147. Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008;246:935–940.
148. Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther* 2015;17:372.

149. Kim HJ, Brown MS, Chong D, Gjertson DW, Lu P, Kim HJ, et al. Comparison of the quantitative CT imaging biomarkers of idiopathic pulmonary fibrosis at baseline and early change with an interval of 7 months. *Acad Radiol* 2015;22:70–80.
150. Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, Li G, Gjertson DW, Lynch DA, et al. Quantitative texture-based assessment of one-year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *Eur Radiol* 2011;21:2455–2465.
151. Kim HJ, Li G, Gjertson D, Elashoff R, Shah SK, Ochs R, et al. Classification of parenchymal abnormality in scleroderma lung using a novel approach to denoise images collected via a multi-center study. *Acad Radiol* 2008;15:1004–1016.
152. Salisbury ML, Lynch DA, van Beek EJ, Kazerooni EA, Guo J, Xia M, et al.; IPFnet Investigators. Idiopathic pulmonary fibrosis: the association between the adaptive multiple features method and fibrosis outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:921–929.
153. Iwasawa T, Ogura T, Sakai F, Kanauchi T, Komagata T, Baba T, et al. CT analysis of the effect of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur J Radiol* 2014;83:32–38.
154. Jacob J, Bartholmai BJ, Egashira R, Brun AL, Rajagopalan S, Karwoski R, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: identification of key prognostic determinants using automated CT analysis. *BMC Pulm Med* 2017;17:81.
155. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Egashira R, Brun AL, Kokosi M, et al. Unclassifiable-interstitial lung disease: outcome prediction using CT and functional indices. *Respir Med* 2017;130:43–51.
156. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Karwoski R, Nair A, Walsh SLF, et al. Likelihood of pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema. *Respirology* 2018;23:593–599.
157. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Kokosi M, Nair A, Karwoski R, et al. Mortality prediction in idiopathic pulmonary fibrosis: evaluation of computer-based CT analysis with conventional severity measures. *Eur Respir J* 2017;49:1601011.
158. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, van Moorsel CHM, van Es HW, van Beek FT, et al. Predicting outcomes in idiopathic pulmonary fibrosis using automated computed tomographic analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:767–776.
159. Humphries SM, Swigris JJ, Brown KK, Strand M, Gong Q, Sundry JS, et al. Quantitative high-resolution computed tomography fibrosis score: performance characteristics in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2018;52:1801384.
160. Humphries SM, Yagihashi K, Huckleberry J, Rho B-H, Schroeder JD, Strand M, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: data-driven textural analysis of extent of fibrosis at baseline and 15-month follow-up. *Radiology* 2017;285:270–278.
161. Mathai SK, Humphries S, Kropski JA, Blackwell TS, Powers J, Walts AD, et al. MUC5B variant is associated with visually and quantitatively detected preclinical pulmonary fibrosis. *Thorax* 2019;74:1131–1139.
162. Ghazipura MHT, Mammen MJ, Bissell B, Macrea M, Herman D, Hon SM, et al. Pirfenidone in progressive pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* (In press).
163. Ghazipura MHM, Mammen MJ, Herman DD, Hon SM, Bissell BD, Macrea M, et al. Nintedanib in progressive pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* (In press).

164. Wells AU, Flaherty KR, Brown KK, Inoue Y, Devaraj A, Richeldi L, et al.; INBUILD trial investigators. Nintedanib in patients with progressive fibrosing interstitial lung diseases-subgroup analyses by interstitial lung disease diagnosis in the INBUILD trial: a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial. *Lancet Respir Med* 2020;8:453–460.
165. Selman M, Pardo A. When things go wrong: exploring possible mechanisms driving the progressive fibrosis phenotype in interstitial lung diseases. *Eur Respir J* 2021;58:2004507.
166. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, Ravichandran A, Engel P, Bajwa A, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med* 2021;384:325–334.
167. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of fibrotic lung diseases. *N Engl J Med* 2020;383:958–968.
168. Moodley YP, Corte TJ, Oliver BG, Glaspole IN, Livk A, Ito J, et al. Analysis by proteomics reveals unique circulatory proteins in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2019;24:1111–1114.
169. Todd JL, Neely ML, Overton R, Durham K, Gulati M, Huang H, et al.; IPF-PRO Registry investigators. Peripheral blood proteomic profiling of idiopathic pulmonary fibrosis biomarkers in the multicentre IPF-PRO Registry. *Respir Res* 2019;20:227.
170. Herazo-Maya JD, Sun J, Molyneaux PL, Li Q, Villalba JA, Tzouvelekis A, et al. Validation of a 52-gene risk profile for outcome prediction in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: an international, multicentre, cohort study. *Lancet Respir Med* 2017;5:857–868.
171. Landi C, Bargagli E, Bianchi L, Gagliardi A, Carleo A, Bennett D, et al. Towards a functional proteomics approach to the comprehension of idiopathic pulmonary fibrosis, sarcoidosis, systemic sclerosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Proteomics* 2013;83:60–75.
172. Habermann AC, Gutierrez AJ, Bui LT, Yahn SL, Winters NI, Calvi CL, Peter L, Chung M-I, Taylor CJ, Jetter C. Single-cell RNA sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci Adv* 2020;6:eaba1972.
173. Reyfman PA, Walter JM, Joshi N, Anekalla KR, McQuattie-Pimentel AC, Chiu S, et al. Single-cell transcriptomic analysis of human lung provides insights into the pathobiology of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1517–1536.
174. Gao M, Bagci U, Lu L, Wu A, Buty M, Shin H-C, et al. Holistic classification of CT attenuation patterns for interstitial lung diseases via deep convolutional neural networks. *Comput Methods Biomech Biomed Eng Imaging Vis* 2018;6:1–6.
175. Walsh SLF, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6:837–845.
176. Walsh SLF, Humphries SM, Wells AU, Brown KK. Imaging research in fibrotic lung disease; applying deep learning to unsolved problems. *Lancet Respir Med* 2020;8:1144–1153.
177. Wang C, Moriya T, Hayashi Y, Roth H, Lu L, Oda M, et al. Weaklysupervised deep learning of interstitial lung disease types on CT images. In: Mori K, Hahn HK, editors. *Medical imaging 2019: computer aided diagnosis*. Bellingham, WA: International Society for Optics and Photonics; 2019. p. 109501H.
178. Bermejo-Peláez D, Ash SY, Washko GR, San José Estépar R, Ledesma-Carbayo MJ. Classification of interstitial lung abnormality patterns with an ensemble of deep convolutional neural networks. *Sci Rep* 2020;10:338.

179. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, et al.; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733–748.
180. Khiroya R, Macaluso C, Montero M, Wells AU, Chua F, Kokosi M, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis: a review of histopathological features and the relationship between histologic parameters and survival. *Am J Surg Pathol* 2017;41:1683–1689.
181. Yousem SA. Cicatricial variant of cryptogenic organizing pneumonia. *Hum Pathol* 2017;64:76–82.
182. Beardsley B, Rassi D. Fibrosing organising pneumonia. *J Clin Pathol* 2013;66:875–881.
183. Roggli VL, Gibbs AR, Attanoos R, Churg A, Popper H, Cagle P, et al. Pathology of asbestosis - an update of the diagnostic criteria: report of the Asbestosis Committee of the College of American Pathologists and Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:462–480.
184. Larsen BT, Smith ML, Elicker BM, Fernandez JM, de Morvil GAA, Pereira CAC, et al. Diagnostic approach to advanced fibrotic interstitial lung disease: bringing together clinical, radiologic, and histologic clues. *Arch Pathol Lab Med* 2017;141:901–915.
185. Zhang C, Chan KM, Schmidt LA, Myers JL. Histopathology of explanted lungs from patients with a diagnosis of pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2016;149:499–507.



## Linee guida della European Respiratory Society (ERS) sulle criobiopsie transbronchiali polmonari nella diagnosi delle malattie interstiziali polmonari

DANIËL A. KOREVAAR, SARA COLELLA, MARKUS FALLY, JULIETTE CAMUSET, THOMAS V. COLBY, LARS HAGMEYER, JUERGEN HETZEL, FABIEN MALDONADO, ANTONIO MORAIS, CLAUDIA RAVAGLIA, RENÉ SPIJKER, SARA TOMASSETTI, LAUREN K. TROY, JOHNNY A. VERSCHAKELLEN, ATHOL U. WELLS, THOMY TONIA, JOUKE T. ANNEMA VENERINO POLETTI

### ABSTRACT

**Contesto:** in pazienti con malattie polmonari interstiziali (Interstitial Lung Diseases, ILD), spesso è necessario un dato istologico per ottenere una diagnosi. Lo standard di riferimento attualmente è la biopsia polmonare chirurgica (Surgical Lung Biopsy, SBL); tuttavia, molti pazienti non sono clinicamente in grado di affrontare questa procedura invasiva e gli effetti avversi, la durata dell'ospedalizzazione, i costi sono inoltre considerevoli. Questa linea guida della European Respiratory Society (ERS) fornisce raccomandazioni di pratica clinica basate sull'evidenza per il ruolo della criobiopsia transbronchiale polmonare (Transbronchial Lung Cryobiopsy, TBLC) nell'ottenere una diagnosi basata sull'istologia in pazienti con interstiziopatia polmonare.

**Metodi:** è stata formata una Task Force ERS costituita da clinici esperti nel campo ILD e/o TBLC ed esperti metodologi. Sono state formulate quattro domande PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcomes) e due domande discorsive. Sono state eseguite ricerche sistematiche della letteratura su MEDLINE ed Embase (fino a giugno 2021). È stata applicata la metodologia GRADE (Grading, Recommendation, Assessment, Development and Evaluation).

**Risultati:** in pazienti con ILD senza diagnosi con indicazione a ottenere dati istologici: 1) la TBLC è suggerita in sostituzione alla SLB in pazienti candidabili alla biopsia chirurgica; 2) la TBLC è suggerita in pazienti non candidabili alla SLB; 3) la SLB è suggerita come esame aggiuntivo in pazienti con TBLC non esplicativa;

4) non è stata fatta alcuna raccomandazione per o contro una seconda TBLC in pazienti con TBLC non esplicativa e 5) gli operatori esecutori di TBLC devono essere formati, ma non viene fatta una raccomandazione per il tipo di formazione necessaria.

**Conclusioni:** la TBLC fornisce importanti informazioni diagnostiche in pazienti con ILD senza diagnosi. La resa diagnostica è inferiore rispetto alla SLB; tuttavia, con minore frequenza di eventi avversi gravi e ridotta durata dell'ospedalizzazione. La certezza dell'evidenza è per la maggior parte "molto bassa".

## INTRODUZIONE

Una diagnosi accurata è importante nelle malattie polmonari interstiziali (Interstitial Lung Diseases, ILD) per guidare decisioni terapeutiche e valutare la prognosi. Nella maggioranza dei pazienti con ILD, l'integrazione dei dati clinici, laboratoristici e radiologici in corso di discussione multidisciplinare (Multidisciplinary Discussion, MDD) permette di ottenere una diagnosi [1, 2]. Per un sottogruppo di pazienti, tuttavia, sulla base di questi dati non è possibile porre una diagnosi con sufficiente confidenza e può essere indicata una valutazione istologica del tessuto polmonare [3]. Possono essere adottate diverse procedure per ottenere informazioni citologiche o istologiche nel percorso diagnostico delle ILD. Il lavaggio bronco-alveolare (BAL) è associato a un tasso di eventi avversi molto basso, ma la sua utilità diagnostica è generalmente limitata a patologie tipicamente intralveolari (per esempio, infezioni, proteinosi alveolare, polmonite eosinofila, polmonite organizzativa, emorragia alveolare e danno alveolare diffuso) [4]. Le biopsie transbronchiali polmonari (Transbronchial Lung Biopsy, TBLB) con pinza flessibile sono indicate principalmente in malattie che colpiscono le zone centrolobulari e sono caratterizzate da alterazioni morfologiche facilmente inquadrabili (per esempio, linfangite carcinomatosa, sarcoidosi, polmonite organizzativa e danno alveolare diffuso) [5]. Le complicanze sono rare, la resa diagnostica è limitata da dimensioni esigue dei campioni, errori di campionamento e artefatti da schiacciamento. In particolare, la TBLB è poco sensibile per la diagnosi di pattern istologici complessi come il pattern Usual Interstitial Pneumonia (UIP) [6].

La biopsia polmonare chirurgica (Surgical Lung Biopsy, SLB) viene generalmente ottenuta tramite toracosopia ed è a oggi considerata lo standard di riferimento quando approcci meno invasivi falliscono o non sono fattibili. I campioni sono grandi e contengono strutture periferiche del lobulo polmonare secondario, con una resa diagnostica attorno al 90% [6, 7]. Tuttavia, la SLB è associata a una significativa morbilità e mortalità. La mortalità stimata in corso di ospedalizzazione per procedure in elezione è del 2% circa e significativamente più elevata in caso di procedure non elettive [8]. Molti pazienti non sono in condizioni cliniche adeguate per essere sottoposti a questa procedura invasiva. Il rischio è particolarmente aumentato in caso di pazienti con sospetta UIP, di età avanzata, con significativa riduzione della funzione polmonare o con esacerbazione acuta di ILD in atto. Inoltre, la durata del ricovero ospedaliero e i costi associati possono essere rilevanti [8, 9]. Negli ultimi anni è stata indagata la criobiopsia transbronchiale polmonare (Tran-

sbronchial Lung Cryobiopsy, TBLC) come alternativa meno invasiva alla SLB [10]. Con questo approccio, rispetto alla TBLB, si possono ottenere campioni di dimensioni maggiori senza artefatti da schiacciamento. Sebbene siano disponibili linee guida e consensus statement inerenti alla standardizzazione della procedura di TBLC [11-14], a oggi non sono state formulate linee guida per l'applicazione clinica. La European Respiratory Society (ERS) ha creato una Task Force per sviluppare linee guida con l'obiettivo di fornire raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per il ruolo della TBLC nella diagnosi di ILD.

## MATERIALI E METODI

### *Ambito e obiettivi*

Lo scopo di questo progetto era di valutare il ruolo della TBLC nell'ottenere una diagnosi istologica in pazienti con ILD senza diagnosi, con l'obiettivo di fornire raccomandazioni cliniche basate sull'evidenza per il suo impiego. Vantaggi e svantaggi della TBLC per quanto concerne confidenza diagnostica, resa diagnostica, eventi avversi e Patient-Important Outcomes (PIOs) sono stati valutati e confrontati con quelli della SLB. Sono stati considerati diversi sottogruppi in tal senso, inclusi pazienti candidabili a SLB, pazienti non ritenuti candidabili a SLB (per esempio, per funzionalità respiratoria deficitaria, malattia rapidamente progressiva o comorbidità), pazienti ad alto rischio per TBLC, pazienti con iniziale TBLC inconclusiva e pazienti con specifici reperti radiologici alla tomografia computerizzata a elevata risoluzione (HRCT).

### *Composizione della Task Force e dichiarazione di conflitti d'interesse*

La Task Force è stata costituita da 16 membri: 11 clinici esperti nell'ambito di TBLC e/o ILD (J.C., L.H., J.H., F.M., A.M., C.R., S.T., L.K.T., A.U.W., J.T.A. e V.P.), un patologo (T.V.C.), un radiologo toracico (J.A.V.) e tre specializzandi pneumologi con esperienza nel campo della sintesi di letteratura (D.A.K., S.C. e M.F.). Un metodologo ERS ha sovrinteso tutti i passaggi metodologici (T.T.). I membri della Task Force hanno espresso tutti i potenziali conflitti d'interesse economici, che sono elencati alla fine di questa linea guida.

### *Formulazione delle domande*

Una lista di potenziali domande (sia PICO, Patient, Intervention, Comparator, Outcomes, sia discorsive) è stata sviluppata da due membri della Task Force (S.C.

e V.P.). Tali domande sono state discusse in dettaglio, gli è stato dato un grado di priorità e sono state rifinite durante un incontro della Task Force dal vivo (novembre 2019, Firenze, Italia), in un seguente incontro della Task Force telefonico (novembre 2019) e in discussioni a mezzo e-mail. Le domande della linea guida sono state finalizzate durante un incontro della Task Force a gennaio 2020. Sei domande sono state selezionate per la linea guida. Di queste, quattro erano domande PICO che costituiscono la base della linea guida. In aggiunta sono state formulate due domande discorsive affrontate in modo descrittivo, senza intenzione di formulare raccomandazioni di pratica clinica. Una panoramica delle domande della linea guida è fornita nella Tabella 1, con domande dettagliate nell'appendice supplementare S1.

### *Ricerca della letteratura e selezione degli studi*

Un esperto di informazione medica (R.S. con l'aiuto di D.A.K.) ha sviluppato una strategia di singola ricerca per coprire tutte le domande della linea guida, con ricerca su MEDLINE ed Embase in maggio 2020 con aggiornamento della ricerca in giugno 2021. I termini della ricerca erano incentrati su una combinazione delle indagini di interesse (TBLC o SLB) e della patologia di interesse (ILD). La strategia di ricerca completa è fornita in appendice supplementare S2.

La selezione degli studi ha seguito un approccio in due fasi. Prima, due membri della Task Force (D.A.K. e S.C.) hanno valutato in modo indipendente titoli e abstract di tutti i risultati della ricerca, selezionando quelli considerati potenzialmente rilevanti per almeno una delle domande della linea guida. Successivamente, per ogni domanda della linea guida due membri della Task Force (tra D.A.K., S.C., M.F., J.C., C.R. e S.T.) hanno valutato in maniera autonoma i testi completi di tutti gli studi selezionati, per valutare l'inclusione finale degli stessi. Disaccordi in merito alla letteratura sono stati risolti tramite discussione.

I criteri di selezione dettagliati delle domande della linea guida sono consultabili in appendice supplementare S3. Il processo di selezione degli studi è riassunto nel diagramma di flusso PRISMA-DTA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy) [15, 16]. Non tutti gli studi che rispondevano ai criteri di inclusione sono stati (direttamente) considerati nella sintesi dell'evidenza. Infatti, per ogni outcome, sono stati privilegiati gli studi di confronto diretto tra TBLC e SLB in pazienti con ILD senza diagnosi, adottando entrambe le procedure per lo stesso paziente (confronto diretto accoppiato) o

TABELLA 1. DOMANDE E RACCOMANDAZIONE DELLE LINEE GUIDA

<b>Domanda PICO 1</b>	<p>Domanda: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e considerati candidabili per essere sottoposti alla SLB, la TBLC può essere una valida alternativa?</p> <p>Raccomandazione: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e considerati candidabili per essere sottoposti alla SLB, la Task Force suggerisce di eseguire la TBLC se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa").</p> <p>Osservazione: questa raccomandazione si riferisce ai centri con esperienza nell'esecuzione della TBLC.</p>
<b>Domanda PICO 2</b>	<p>Domanda: nei pazienti con una ILD senza diagnosi non candidabili alla SLB, la TBLC aumenta la confidenza diagnostica del team multidisciplinare?</p> <p>Raccomandazione: nei pazienti con una ILD senza diagnosi non candidabili alla SLB, la Task Force suggerisce di eseguire la TBLC se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa").</p> <p>Osservazione: questa raccomandazione si riferisce ai centri con esperienza nell'esecuzione della TBLC, i vantaggi di un potenziale incremento della certezza diagnostica eseguendo la TBLC vanno confrontati con il potenziale svantaggio di complicanze in ogni singolo individuo.</p>
<b>Domanda PICO 3</b>	<p>Domanda: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la SLB è da considerarsi lo step successivo o dovrebbe essere ripetuta la TBLC?</p> <p>Raccomandazioni: nei pazienti con una ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la Task Force suggerisce di eseguire la SLB se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa"). Nei pazienti con una ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la Task Force non pone raccomandazioni sul ripetere nuovamente una TBLC se c'è indicazione a ottenere il dato istopatologico, poiché non esistono evidenze in tal senso.</p>
<b>Domanda PICO 4</b>	<p>Domanda: è necessario un periodo di formazione per migliorare la resa diagnostica e ridurre le complicanze nell'esecuzione della TBLC nei pazienti con una ILD senza diagnosi?</p> <p>Raccomandazione: la Task Force suggerisce che gli operatori dovrebbero eseguire un periodo di formazione per eseguire la TBLC (raccomandazione condizionale per l'intervento, evidenza "molto bassa"), ma a causa della mancanza di evidenze non è possibile porre una raccomandazione su quale sia il miglior metodo di formazione.</p>
<b>Domanda narrativa 1</b>	<p>Domanda: esistono reperti HRCT specifici che portino a scegliere la TBLC come prima scelta bioptica?</p>
<b>Domanda narrativa 2</b>	<p>Domanda: quali sono le complicanze della TBLC nei pazienti con ILD senza diagnosi?</p>
<p>Le domande più dettagliate sono in appendice S1. ILD = malattie polmonari interstiziali; SLB = biopsia polmonare chirurgica; TBLC = criobiopsia transbronchiale polmonare; HRCT = TC del torace ad alta risoluzione.</p>	

randomizzando i pazienti per essere sottoposti a una delle due procedure (confronto diretto non accoppiato). In assenza di studi di confronto diretto per uno specifico outcome, ci si è concentrati su studi che confrontassero indirettamente TBLC e SLB (un gruppo di pazienti sottoposto a TBLC vs un gruppo di pazienti sottoposto a SLB, senza randomizzazione). Infine, in mancanza di studi di confronto sia diretto sia indiretto per uno specifico outcome, sono stati considerati studi non comparativi incentrati su TBLC oppure su SLB in pazienti con ILD senza diagnosi. Qualora disponibile una review sistematica precedentemente pubblicata che riassumeva studi non comparativi per un outcome, questa è stata utilizzata, piuttosto che analizzare nuovamente i singoli studi. In queste occasioni è sempre stata utilizzata la review pubblicata più recentemente che non fosse parte di una linea guida o position statement e in cui fosse stata eseguita una adeguata valutazione della qualità.

### *Valutazione della qualità delle evidenze e forza delle raccomandazioni*

In linea con l'approccio GRADE (Grading, Recommendation, Assessment, Development and Evaluation), i membri della Task Force hanno partecipato a un sondaggio online per stimare, su una scala da 1 a 9, ogni outcome delle domande PICO per l'importanza percepita per prendere decisioni cliniche. In base al punteggio medio sono stati considerati "critici" gli outcome con punteggio 7-9, "importanti ma non critici" quelli con punteggio 4-6 e "non importanti" gli outcome con punteggio 1-3. I risultati dei sondaggi sono disponibili in appendice supplementare S4. Per ogni Domanda PICO, un membro della Task Force (D.A.K., S.C. o M.F.) ha sviluppato un profilo dell'evidenza, con input dal metodologo ERS (T.T.) e dai due responsabili (V.P. e J.T.A.). I dati sono riassunti in tabelle di evidenza. È stato usato lo strumento QUADAS-2 per valutare il rischio di bias e problemi di applicabilità degli studi [17]. L'evidenza è stata graduata secondo GRADE [8]. La certezza dell'evidenza è stata inizialmente valutata "alta" se originata da studi randomizzati o da studi di accuratezza diagnostica ben sviluppati, "bassa" se derivante da studi osservazionali [19]. Il grado di certezza è stato poi abbassato in caso di elevato rischio di bias, significativa incoerenza nei risultati tra gli studi, dati di natura indiretta, imprecisione nelle dimensioni dell'effetto o delle stime puntuali, evidenza di bias di pubblicazione. L'estrapolazione dei dati, la valutazione della qualità degli studi e il GRADE sono stati eseguiti da uno dei tre membri della Task Force (D.A.K., S.C. o M.F.) e controllati da un altro tra questi, con risoluzione dei disaccordi tramite discussione.

Un membro della Task Force (D.K. o M.F.) ha poi creato per ogni Domanda PICO una bozza di tabelle GRADE "dall'evidenza alla decisione" tenendo conto della qualità dell'evidenza, dell'equilibrio tra effetti desiderati e avversi, preferenze e valutazioni dei pazienti, risorse necessarie, equità di sanità (ovvero differenze di efficacia in sottogruppi svantaggiati), accettabilità delle indagini per figure chiave e fattibilità dell'implementazione delle indagini [20]. Da questo processo è derivata una raccomandazione che poteva essere "forte" (formulata come "la Task Force raccomanda") o "condizionale" (formulata come "la Task Force suggerisce"). In una videoconferenza della Task Force a dicembre 2021, cui hanno partecipato 15 dei 16 membri e il metodologo ERS, è stato discusso in dettaglio il processo "dall'evidenza alla decisione" e sono state finalizzate e concordate le raccomandazioni. I membri che non hanno partecipato a questo incontro hanno confermato via e-mail di essere in accordo. Uno dei membri della Task Force (D.K., con input da S.C., M.F., T.T., J.T.A. e V.P.) ha poi stilato una bozza del manoscritto, per poi sottoporlo all'intera Task Force per pareri e approvazione.

### *Contributo dei pazienti*

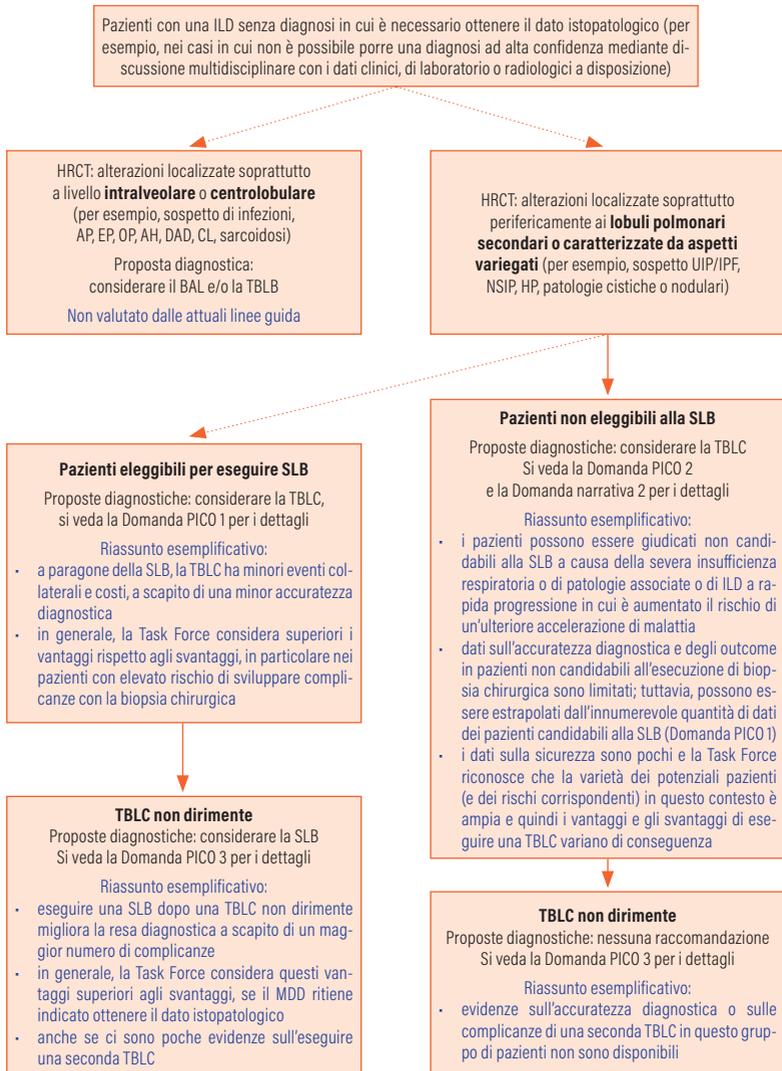
Tre rappresentanti dei pazienti (uno con esperienza in TBLC, uno in SLB e uno in entrambe) del Pulmonary Fibrosis Patient Advisory Group della European Lung Foundation hanno fornito la propria opinione riguardo alle tabelle "dall'evidenza alla decisione", le raccomandazioni e il manoscritto.

## **RISULTATI**

Una panoramica delle raccomandazioni per ciascuna Domanda PICO è fornita in Tabella 1, con un algoritmo diagnostico proposto in Figura 1.

### *Risultati della ricerca*

Sono stati reperiti complessivamente 4.325 documenti nelle ricerche di letteratura ( $n = 3.969$  nella ricerca iniziale e  $n = 356$  nell'aggiornamento), di cui sono rimasti 250 dopo lo screening di titoli e abstract. Di questi sono stati inclusi 119 documenti: tutti rispettavano i criteri di inclusione per la Domanda PICO numero 1, mentre un sottogruppo rispettava anche i criteri di inclusione per le restanti domande (PICO 2,  $n = 2$ ; PICO 3,  $n = 26$ ; PICO 4,  $n = 3$ ; narrativa 1,  $n = 0$ ; narrativa 2,  $n = 10$ ). I diagrammi di flusso e le liste degli studi inclusi per ciascuna domanda sono consultabili in appendice supplementare S5.



**Figura 1.** Algoritmo diagnostico proposto per pazienti affetti da malattia polmonare interstiziale non diagnosticata. AH = emorragia alveolare; AP = proteinosi alveolare; BAL = lavaggio bronco-alveolare; CL = linfangite carcinomatosa; DAD = danno alveolare diffuso; EP = polmonite eosinofila; HP = polmonite da ipersensibilità; HRCT = TC del torace ad alta risoluzione; IPF = fibrosi polmonare idiopatica; MDD: discussione multidisciplinare; NSIP = polmonite interstiziale aspecifica; OP = polmonite organizzata; SLB = biopsia polmonare chirurgica; TBLB = biopsia transbronchiale polmonare; TBLC = criobiopsia transbronchiale polmonare; UIP = Usual Interstitial Pneumonia.

### *Domanda PICO 1: in pazienti con ILD senza diagnosi considerati candidabili a SLB, la TBLC è un valido test alternativo?*

#### *Raccomandazione*

Per pazienti con ILD senza diagnosi, considerati candidabili a SLB, la Task Force suggerisce di eseguire TBLC se è indicato ottenere materiale istologico (raccomandazione condizionale per l'indagine, certezza dell'evidenza "molto bassa").

Osservazione: questo si applica a centri esperti nell'esecuzione di TBLC.

#### *Contesto*

Nella maggioranza dei pazienti con ILD, la valutazione multidisciplinare dei dati clinici, laboratoristici e radiologici, porta a una diagnosi. Tuttavia, in un numero considerevole di casi, la MDD raccomanda la biopsia polmonare per stabilire una diagnosi confidente [21]. Storicamente, la SLB è stata considerata lo standard di riferimento per l'acquisizione di tessuto polmonare in questi pazienti, ma costi, eventi avversi e durata del ricovero ospedaliero possono essere rilevanti [7]. La TBLC potrebbe essere un esame alternativo per questi pazienti, soprattutto se sufficientemente accurato (cioè elevata concordanza diagnostica tra TBLC e SLB), con riduzione degli eventi avversi seri [22].

#### *Sintesi delle evidenze*

L'appendice supplementare S6 contiene una panoramica degli studi inclusi nella Domanda PICO 1, ordinati per tipo di studio. In appendice supplementare S7 sono consultabili tabelle riassuntive delle evidenze, risultati dagli studi di qualità, tabelle GRADE e tabelle "dall'evidenza alla decisione" per la Domanda PICO 1. Sono stati valutati complessivamente 119 studi per questa Domanda PICO, ma la maggior parte di questi non è stata (direttamente) considerata nella sintesi dell'evidenza. Per quanto riguarda il confronto tra TBLC e SLB, non sono stati trovati trial randomizzati (anche se la Task Force è a conoscenza di un trial in corso: Netherlands Trial Registry/International Clinical Trials Registry Platform number NL7634); tuttavia, sono stati individuati due studi in cui sono state eseguite entrambe le indagini in pazienti con ILD senza diagnosi (confronto accoppiato diretto; Tabelle S1-S3 in appendice supplementare S7) [23, 24]. Romagnoli et al. [23] hanno eseguito entrambi gli esami in 21 pazienti con pattern UIP radiologico "non-definite", con valutazione

del patologo in cieco e una MDD finale per ogni paziente sulla base dei risultati di entrambi i prelievi. Troy et al. [24] hanno eseguito entrambe le indagini in 65 pazienti con ILD senza diagnosi, con valutazione del patologo in cieco e due discussioni multidisciplinari separate per ciascun paziente: una con i dati della TBLC e una con i dati della SLB. Entrambi gli studi sono stati considerati a elevato rischio di bias. Sono stati individuati, inoltre, tre studi che paragonavano indirettamente TBLC e SLB, confrontando un gruppo di pazienti sottoposti a TBLC con un altro gruppo di pazienti sottoposti a SLB (Tabella S4 in appendice supplementare S7) [25-27]. Il rischio di bias di selezione è stato ritenuto elevato in questi studi, dal momento che non prevedevano alcuna randomizzazione. Ravaglia et al. [25] hanno incluso 297 pazienti sottoposti a TBLC e 150 sottoposti a SLB, tutti con ILD non diagnosticabile in maniera non invasiva. Tomassetti et al. [26] hanno incluso pazienti con ILD fibrosante con pattern radiologico non tipico per UIP, di cui 58 sono stati sottoposti a TBLC e 59 a SLB. Un secondo studio di Tomassetti et al. [27] ha valutato pazienti con sospetta ILD con pattern UIP "non-definite", di cui 266 sono stati sottoposti a TBLC e 160 a SLB.

Infine, è stato trovato un elevato numero di studi non comparativi incentrati solo sulla TBLC o solo sulla SLB ( $n = 54$  e  $n = 50$ , rispettivamente) o review sistematiche ( $n = 11$ ). La Task Force si è concentrata su due recenti review sistematiche (Tabella S5 in appendice supplementare S7) [7, 22]. Sethi et al. [22] hanno incluso nella review 31 studi (18 testi integrali e 13 abstract) su pazienti con sospetta ILD sottoposti a TBLC, di cui 27 potevano essere inclusi nella metanalisi ( $n = 1.443$  pazienti). Il rischio di bias secondo QUADAS-2 è stato stimato alto o non chiaro nell'80,6% ( $n = 25$ ) degli studi. Sharp et al. [7] hanno incluso 24 studi ( $n = 2.665$  pazienti) su pazienti con ILD sottoposti a biopsia toracoscopica video-assistita (VATS). Il rischio di bias di selezione secondo lo strumento Cochrane Collaboration Risk of Bias era alto in tutti gli studi.

Nel complesso, gli outcome che potevano essere presi in considerazione nella Domanda PICO 1 erano: concordanza diagnostica, confidenza diagnostica, resa diagnostica, accuratezza diagnostica, sopravvivenza dopo diagnosi di fibrosi polmonare idiopatica (IPF) ed eventi avversi. Era disponibile solo una limitata evidenza sui costi ed è stata discussa solo narrativamente. Non è stata individuata alcuna evidenza comparativa di TBLC vs SLB per gli outcome incentrati sul paziente nel lungo termine (cioè qualità di vita, funzionalità respiratoria, mortalità, tolleranza allo sforzo o sopravvivenza).

### Concordanza diagnostica

È moderata, in base a due confronti diretti (Tabelle S2 e S7 in appendice supplementare S7) [23, 24]. Romagnoli et al. [23] hanno rilevato una concordanza diagnostica tra l'esito della TBLC e la MDD finale (basata sia sulle criobiopsie transbronchiali sia sulla biopsia chirurgica) del 47,6% (95% CI 26-70%) e una discreta concordanza  $\kappa$  pari a 0,31 (95% CI 0,06-0,56). Troy et al. [24] hanno rilevato una concordanza diagnostica tra MDD incentrata sugli esiti della TBLC e MDD basata sugli esiti della SLB del 76,9% e una notevole concordanza  $\kappa$  pari a 0,62 (95% CI 0,47-0,78). L'evidenza è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per il rischio di bias, dati indiretti e imprecisione).

### Confidenza alta o definitiva per la diagnosi finale

Può essere ottenuta per la maggioranza dei pazienti, sia con TBLC sia con SLB, basandosi su un confronto diretto (Tabelle S2 e S7 in appendice supplementare S7) [24]. Troy et al. [24] hanno rilevato che è stato possibile raggiungere una diagnosi con confidenza alta o definitiva alla discussione multidisciplinare basata sulle TBLC nel 60,0% (n = 39) e in quella basata sulla biopsia chirurgica nel 73,8% (n = 48; p = 0,090). In 94,8% (n = 37) dei pazienti con diagnosi a confidenza alta o definitiva nella MDD incentrata sul risultato delle TBLC, la stessa diagnosi è stata ottenuta nella MDD con SLB. In 23,1% (n = 6) dei pazienti con diagnosi a bassa confidenza o non classificabile al MDD con TBLC, è stata raggiunta una diagnosi con confidenza alta o definitiva nella MDD con esiti della SLB. L'evidenza è stata considerata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias, dati indiretti e imprecisione).

### Incremento della confidenza diagnostica

È significativa per le TBLC, in base a un confronto indiretto e uno studio non comparativo (Tabelle S6 e S7 in appendice supplementare S7) [26, 27]. Tomassetti et al. [26] hanno rilevato che l'incremento della percentuale di diagnosi di IPF poste con alta confidenza alla MDD è passata dal 29 al 63% con l'implementazione dell'esito delle TBLC (p = 0,0003) e dal 30 al 65% aggiungendo i risultati di SLB (p = 0,0016). Hetzel et al. [28] hanno rilevato un incremento percentuale della confidenza della diagnosi (cioè diagnosi confidente o provvisoria con alta confidenza) dal 60,2% (n = 77) dopo discussione clinico-radiologica con BAL al 81,2% (n = 104) aggiungendo l'esito della TBLC (p < 0,0001); ciò implica che su 51 pazienti senza diagnosi o con diagnosi provvisoria con bassa confidenza dopo il BAL, la TBLC ha

portato a una diagnosi definitiva o provvisoria confidente in 62,7% (n = 32). L'evidenza è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e imprecisione).

### Resa diagnostica per una diagnosi istologica

È elevata per TBLC, tuttavia leggermente maggiore per SLB, sulla base sia di studi comparativi sia di studi non comparativi (Tabelle S2, S4, S5 e S7 in appendice supplementare S7) [7, 22-25]. Nel confronto diretto di Romagnoli et al. [23] è stato individuato un pattern diagnostico nell'81,0% delle TBLC e nel 100% delle SLB, con concordanza istologica tra le due nel 38,1% (95% CI 18-62%) e una concordanza  $\kappa$  di 0,22 (95% CI 0,01-0,44). Nel confronto diretto di Troy et al. [24], un pattern diagnostico è stato ottenuto rispettivamente in 90,8 e 96,9%, con concordanza istologica (per pattern da linee guida) del 70,8% e una concordanza  $\kappa$  soppe-  
sata di 0,70 (95% CI 0,55-0,86). Il confronto indiretto di Ravaglia et al. [25] rileva una resa diagnostica dell'82,8% per TBLC e 98,7% per SLB (p = 0,013). L'evidenza degli studi comparativi è stata valutata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e imprecisione). Risultati simili sono stati osservati negli studi non comparativi. Nelle metanalisi di studi riguardanti solo TBLC oppure SLB, la resa diagnostica era rispettivamente del 72,9% (95% CI 67,9-77,7%) e del 91,1% (95% CI 86,9-93,2%) [7, 22]. L'evidenza degli studi non comparativi è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e dati indiretti).

### Accuratezza diagnostica per IPF

È moderata per MDD con TBLC, in base a due confronti diretti (Tabelle S3 e S7 in appendice supplementare S7) [23, 24]. In Romagnoli et al. [23], sensibilità e specificità per la diagnosi di IPF contro uno standard di riferimento di MDD finale (basata sull'esito di TBLC e SLB) erano rispettivamente del 66,7% (95% CI 31-91%) e del 75,0% (95% CI 43-93%), ricalcolate in base ai dati. In Troy et al. [24], sensibilità e specificità erano rispettivamente del 91,4% (95% CI 76-98%) e dell'80,0% (95% CI 61-92%), ricalcolate in base ai dati. L'evidenza è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias, dati indiretti e imprecisione).

### Sopravvivenza dopo diagnosi di IPF

Nel confronto indiretto di Tomassetti et al. [27], diagnosi multidisciplinari di IPF (versus altra ILD) basate su TBLC o SLB erano associate in modo significativo a una sopravvivenza a 5 anni libera da trapianto (hazard ratio aggiustata per TBLC

2,98 (95% CI 1,19-1,47;  $p = 0,02$ ), hazard ratio aggiustata per SLB 4,07 (95% CI 2,01-8,24;  $p < 0,0001$ ) (Tabelle S4 e S7 in appendice supplementare S7). L'evidenza è stata valutata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e dati indiretti).

#### Eventi avversi: mortalità

È più bassa in TBLC rispetto a SLB, in base a due confronti indiretti e studi non comparativi (Tabelle S4, S5 e S7 in appendice supplementare S7) [7, 22, 25, 26]. Ravaglia et al. [25] hanno documentato una mortalità per evento avverso dello 0,3% ( $n = 1$ ) nel gruppo TBLC e del 2,7% ( $n = 4$ ) nel gruppo SLB ( $p = 0,045$ ). In Tomassetti et al. [26], la mortalità è risultata dell'1,7% ( $n = 1$ ) nel gruppo TBLC, del 3,4% ( $n = 2$ ) nel gruppo SLB. L'evidenza per il confronto indiretto è stata giudicata molto bassa (ridotta per il rischio di bias e dati indiretti). Risultati simili sono stati documentati negli studi non comparativi. Nella review sistematica degli studi sulla sola TBLC, l'incidenza complessiva di decesso entro 30 giorni era dello 0,3% (95% CI non segnalata; basata su 33 studi) [22]. Nella review sistematica degli studi sulla sola SLB, l'incidenza complessiva di decesso entro 30 giorni era del 2,3% (95% CI 1,3-3,6%; basata su 21 studi) [7]. L'evidenza degli studi non comparativi è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias).

#### Eventi avversi: tempo di ospedalizzazione

È più breve per TBLC rispetto a SLB, in base a due confronti indiretti (Tabelle S4 e S7 in appendice supplementare S7) [25, 26]. Ravaglia et al. [25] hanno rilevato un tempo medio di ospedalizzazione di 2,6 giorni (intervallo 0-17 giorni) per TBLC e di 6,1 giorni (intervallo 3-48 giorni) per SLB ( $p < 0,0001$ ). Tomassetti et al. [26] hanno rilevato un tempo medio di ospedalizzazione di 3 giorni (intervallo 0-9 giorni) per TBLC e di 6 giorni (intervallo 3-17 giorni) per SLB ( $p$ -value non rilevato). L'evidenza è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e dati indiretti).

#### Eventi avversi: altri

Questi sono più frequenti per TBLC, sulla base di studi comparativi e non comparativi (tabelle S2, S4, S5 e S7 in appendice supplementare S7) [7, 22-26]. Tuttavia, questo dato è legato principalmente al fatto che lo pneumotorace è una complicanza rilevante solo nella TBLC, dal momento che avviene per definizione nel 100% dei casi per la procedura di SLB. Nel confronto diretto di Romagnoli et al. [23], si sono verificati eventi avversi seri nel 9,5% ( $n = 2$ ; pneumotorace)

per TBLC e nello 0% dei casi per SLB. Nel confronto diretto di Troy et al. [24] non sono segnalati eventi avversi seri per TBLC (uno pneumotorace, non considerato evento avverso serio dagli autori) e del 3,1% per SLB (n = 1, ri-ospedalizzazione per dolore toracico; n = 1, sanguinamento richiedente intervento). Nel confronto indiretto di Ravaglia et al. [25], lo pneumotorace si è verificato nel 20,2% (n = 60) dei pazienti sottoposti a TBLC; non è stato riscontrato sanguinamento grave né per TBLC né per SLB. Nel confronto indiretto di Tomassetti et al. [26], lo pneumotorace è stato documentato nel 32,8% (n = 19) dei pazienti sottoposti a TBLC; non è stato segnalato sanguinamento grave né per TBLC né per SLB. L'evidenza degli studi comparativi è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias, dati indiretti e imprecisione). Nella review sistematica su TBLC, il tasso complessivo di complicanze era del 23,1% (95% CI non segnalata; basata su 31 studi) e l'incidenza complessiva di sanguinamento moderato-grave del 14,2% (95% CI 7,9-21,9%) [22]. Nella review sistematica su SLB, l'incidenza complessiva di morbidità chirurgica era del 12,9% (95% CI 9,3-16,9%; basata su 18 studi) [7]. L'evidenza degli studi incentrati su TBLC o SLB è stata valutata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias).

## Costi

I costi sembrerebbero inferiori per TBLC rispetto a SLB, basandosi su due studi comprensivi di una analisi dei costi [7, 29]. Hernández-González et al. [29] hanno stimato una riduzione complessiva dei costi presso la loro clinica di fino a 59.846 EUR con l'utilizzo sistematico della TBLC (33 pazienti in un periodo di 3 anni), rispetto all'approccio con SLB. Sharp et al. [7] hanno stimato in una analisi teorica dei costi che l'adozione sistematica di TBLC (seguita da SLB se non dirimente) ha ridotto i costi di fino a 647 GBP per paziente all'anno. Non è stato assegnato un grado alla qualità di queste evidenze per i dati molto limitati.

## Giustificazione della raccomandazione

La certezza complessiva dell'evidenza è stata ritenuta "molto bassa" (Tabelle S7 e S8 in appendici supplementari S7). Tenendo conto dei risultati precedentemente menzionati, la Task Force conclude che la TBLC aggiunge importanti informazioni alla MDD, con conseguente aumento della confidenza diagnostica. La resa diagnostica è verosimilmente più bassa rispetto alla biopsia chirurgica, ma non è chiaro di quanto sia inferiore, con risultati molto variabili tra studi. È difficile paragonare il tasso di eventi avversi complessivo tra le procedure, dal momento che

tra i diversi studi variano le popolazioni e le definizioni delle complicanze stesse e perché lo pneumotorace non è considerato una complicanza per SLB visto che tutti i pazienti richiedono drenaggio toracico. In base a queste considerazioni, la Task Force ha posto maggiore enfasi sulla riduzione di eventi avversi gravi (soprattutto la mortalità) e un periodo di ospedalizzazione più breve per TBLC. I costi attesi per TBLC sono inferiori. Dati sulla preferenza del paziente non sono disponibili, ma i tre rappresentanti dei pazienti che hanno fornito la loro opinione per queste linee guida ritengono che la maggior parte dei pazienti sceglierebbe la TBLC come prima procedura. Alla Task Force non risultano problemi maggiori per equità sanitaria, accettabilità o fattibilità nell'implementazione della TBLC. L'uso e la disponibilità della TBLC sono aumentati rapidamente negli ultimi anni ed è probabile che questa tendenza continui. Tra i pazienti reclutati nel registro europeo IPF (eurIPFreg; registro informatico su Internet, costituito da pazienti con IPF provenienti da una serie di centri europei), SLB è stata eseguita nel 32% dei casi nel 2009, contro 8% nel 2016, probabilmente per maggiore utilizzo della TBLC [30]. Tuttavia, la disponibilità tra Paesi è variabile e non tutti i pazienti potrebbero accedere facilmente a TBLC. Una valutazione sistematica della pratica diagnostica per ILD in 457 centri in 64 Paesi nel 2017 ha mostrato che circa un terzo dei centri adopera TBLC [31].

Nell'insieme, la Task Force ritiene che il beneficio legato alla riduzione degli eventi avversi gravi pesi di più rispetto alla riduzione della resa diagnostica, in centri esperti nell'esecuzione di TBLC. I requisiti minimi per implementare in sicurezza TBLC dovrebbero prevedere la presenza di operatori competenti in TBLC (si veda la Domanda PICO 4) e la capacità di sedazione in sicurezza, gestione tempestiva delle complicanze e protezione delle vie aeree. Sono stati in precedenza pubblicati documenti di best practice, consensus statement e linee guida sulla standardizzazione della procedura di TBLC [11-14, 32]. Inoltre, dovrebbe essere assicurata un'adeguata selezione del paziente in MDD. Caratteristiche essenziali di una ILD MDD sono state recentemente suggerite tramite un sondaggio internazionale Delphi [33].

### *Raccomandazioni per monitoraggio e ricerca futura*

Per assicurare la qualità delle cure, si suggerisce ai centri che offrono TBLC o SLB di documentare gli outcome come la resa diagnostica e le complicanze. Per quanto concerne la ricerca futura, sono raccomandati ulteriori confronti diretti

tra TBLC e SLB. Idealmente, si dovrebbe eseguire un ampio trial randomizzato. In aggiunta agli outcome relativi ad accuratezza diagnostica, eventi avversi e costi, tali studi dovrebbero concentrarsi su outcome a lungo termine importanti per il paziente, quali controllo della malattia e mortalità (basati sulla diagnosi ottenuta tramite qualsivoglia delle indagini e il trattamento intrapreso di conseguenza).

***Domanda PICO 2: in pazienti con ILD senza diagnosi considerati non candidabili a SLB, la TBLC incrementa la confidenza diagnostica nella discussione multidisciplinare?***

### *Raccomandazione*

Per pazienti con ILD senza diagnosi che non siano ritenuti candidabili a SLB, la Task Force suggerisce TBLC se è indicato ottenere dati istologici (raccomandazione condizionale, certezza dell'evidenza "molto bassa").

Osservazione: questa raccomandazione si applica a centri con esperienza in TBLC; per ogni paziente dovrebbero essere soppesati i vantaggi potenziali legati all'incremento della certezza diagnostica contro il potenziale rischio di eventi avversi seri legati alla procedura.

### *Contesto*

Alcuni pazienti con ILD sono affetti da grave disfunzione respiratoria o hanno comorbilità significative per cui potrebbero non essere in grado di sopportare l'intervento di SLB. Altri possono essere affetti da ILD rapidamente progressiva, con possibile incremento del rischio di ulteriore accelerazione dopo SLB [34]. In questi pazienti, la TBLC potrebbe essere una alternativa meno invasiva per ottenere una diagnosi istologica.

### *Sintesi delle evidenze*

Tabelle GRADE e "dall'evidenza alla decisione" per la Domanda PICO 2 sono fornite in appendice supplementare S8. Sebbene sia probabile che diversi degli studi inerenti a TBLC inclusi nella Domanda PICO 1 potrebbero aver selezionato pazienti che non erano candidabili a SLB, questa informazione è stata raramente segnalata. Gli unici outcome che è stato possibile valutare sono la resa diagnostica e gli eventi avversi.

### Resa diagnostica per diagnosi istologica

La resa diagnostica è elevata, basandosi su uno studio non comparativo (Tabella S1 in appendice supplementare S8) [35]. Matta et al. [35] hanno valutato 17 pazienti malati critici con ILD e insufficienza respiratoria acuta, che erano scarsi candidati per SLB o avevano rifiutato la procedura. Sono state eseguite 12 procedure al letto del paziente in Terapia Intensiva (Intensive Care Unit, ICU). Nel complesso, la resa diagnostica è stata dell'88,2% (95% CI 64-99%) e i dati istologici hanno determinato una variazione nella gestione del paziente nell'88,2% (95% CI 64-99%). Tuttavia, la resa diagnostica potrebbe essere considerata falsamente aumentata per il sottogruppo di pazienti con pattern non specifici non coerenti con la grave insufficienza respiratoria e non è chiaro se il cambiamento nella gestione abbia portato a una modifica degli esiti clinici. L'evidenza è stata considerata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias, dati indiretti e imprecisione).

### Eventi avversi

Sono variabili, sulla base di due studi non comparativi (Tabella S1 in appendice supplementare S8) [35, 36]. Probabilmente questo è dovuto a considerevoli differenze nella gravità di malattia tra i pazienti inclusi. Nello studio di Matta et al. [35], lo pneumotorace si è verificato nel 35,3% (n = 6) dei casi e sanguinamento moderato nel 5,9% (n = 1), con mortalità ICU a 30 giorni del 47,1% (n = 8; tuttavia, secondo il parere degli autori, nessuno dei decessi era direttamente imputabile alla TBLC). Bondue et al. [36] hanno paragonato gli eventi avversi da TBLC in 38 pazienti con ILD senza diagnosi ad alto rischio per SLB (definito come: età  $\geq$  75 anni, Body Mass Index (BMI)  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>, pressione arteriosa sistolica (sPAP) all'ecocardiografia  $\geq$  45 mmHg, capacità vitale forzate (FVC)  $<$  50%, capacità di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (D<sub>LCO</sub>)  $<$  30% e/o comorbidità cardiache significative con ridotta frazione di eiezione) con 58 pazienti a basso rischio. I dati relativi a sanguinamento, pneumotorace, mortalità e durata del ricovero ospedaliero erano sovrapponibili tra i due gruppi (si veda la Domanda narrativa 2). L'evidenza è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per incoerenza e imprecisione).

### Giustificazione delle raccomandazioni

L'evidenza per rispondere alla Domanda PICO 2 è per lo più carente e la certezza complessiva dell'evidenza è "molto bassa" (Tabelle S1 e S2 in appendice supple-

mentare S8). La Task Force presume che la resa diagnostica sia probabilmente simile a quella ottenuta in pazienti candidabili a SLB (Domanda PICO 1), ma non ci sono dati per confermarlo. Per quanto riguarda gli eventi avversi, la Task Force riconosce che la varietà dei potenziali pazienti (e relativi rischi legati alla TBLC) nel contesto oggetto di studio è ampia e, di conseguenza, varia il rapporto rischio e beneficio della TBLC. Evidenza limitata suggerisce che in pazienti ad alto rischio, descritti nello studio di Bondue et al. [36], sia una procedura comunque sicura. Tuttavia, il rischio di accelerare la malattia in pazienti malati critici o già affetti da ILD rapidamente progressiva, come nello studio di Matta et al. [35], potrebbe essere inaccettabilmente alto. Se è indicato ottenere dati istologici, è suggerita la TBLC, ma vanno soppesati con attenzione per ogni paziente i vantaggi del potenziale incremento della certezza diagnostica contro gli svantaggi dei possibili effetti avversi.

#### *Raccomandazioni per monitoraggio e ricerca futura*

Si suggerisce ai centri che offrono TBLC per pazienti non candidabili a SLB di raccogliere dati sugli outcome come la resa diagnostica, le complicanze e gli outcome patient-important. In merito alla ricerca futura, potrebbero essere intrapresi, presso i centri esperti di TBLC, studi prospettici che valutino questi outcome in pazienti ad alto rischio non candidabili a SLB, chiarendo quali pazienti sono a rischio relativamente basso.

#### *Domanda PICO 3: in pazienti con ILD senza diagnosi con TBLC non dirimente, come esame successivo è indicato uno step-up alla SLB o una seconda TBLC?*

#### *Raccomandazioni*

Per pazienti con ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la Task Force suggerisce di effettuare una SLB se è indicato ottenere materiale istologico (raccomandazione condizionale, certezza dell'evidenza "molto bassa"). Per pazienti con ILD senza diagnosi e una TBLC non dirimente, la Task Force non fa alcuna raccomandazione in merito all'esecuzione di una seconda TBLC se è indicato ottenere materiale istologico, dal momento che non ci sono dati disponibili.

#### *Contesto*

Come esposto nella Domanda PICO 1, non sempre la TBLC permette di ottenere una diagnosi con alta confidenza alla MDD e si potrebbe dare indicazione a ulte-

riori indagini di campionamento istologico. Le opzioni per una successiva indagine istologica possono essere uno step-up alla SLB oppure una seconda TBLC, se la resa diagnostica o la confidenza sono sufficientemente incrementate e se il numero di reazioni avverse non è tanto elevato da rendere la procedura inaccettabile.

### *Sintesi delle evidenze*

Tabelle riassuntive dell'evidenza, risultati della valutazione della qualità degli studi, Tabelle GRADE e "dall'evidenza alla decisione" per la Domanda PICO 3 sono consultabili in appendice supplementare S9. Non sono stati individuati studi che paragonassero direttamente gli outcome di step-up alla SLB e una seconda TBLC (tramite randomizzazione o eseguendo entrambi gli esami in ciascun paziente) per pazienti con ILD senza diagnosi e una iniziale TBLC non diagnostica. Inoltre, non sono state trovate review sistematiche per questa specifica popolazione di pazienti. Nel complesso, sono stati trovati 26 studi che hanno rilevato almeno un paziente con una TBLC iniziale non dirimente e successiva SLB e due studi in cui almeno un paziente è stato sottoposto a una seconda TBLC. Il rischio di bias era elevato nella maggioranza degli studi, principalmente per la natura retrospettiva e l'inclusione di pazienti non consecutivi (Tabella S1 in appendice supplementare S9). Gli outcome che si sono potuti analizzare sono la resa diagnostica, la confidenza diagnostica e gli eventi avversi.

### *Resa diagnostica per una diagnosi istologica*

Per lo step-up alla SLB la resa diagnostica è elevata, basandosi su una metanalisi di 26 studi (188 pazienti) (Tabelle S2 e S3 in appendice supplementare S9), con una stima della resa diagnostica complessiva del 92% (95% CI 82-96%) (Figura S1a in appendice supplementare S9). Va però sottolineato come, oltre all'elevato rischio di bias, solo cinque studi hanno incluso più di 10 pazienti; tenendo conto solo di questi cinque studi nella metanalisi, i risultati sono simili, con una resa diagnostica complessiva del 91% (95% CI 79-97%) (Figura S1b in appendice supplementare S9). L'evidenza per lo step-up alla SLB è stata valutata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e dati indiretti). Per una seconda TBLC, l'evidenza della resa diagnostica è limitata: in uno studio (su soli 4 pazienti) è stata descritta una resa del 100% (95% CI 39,8-100%) [37] e in un altro (su 8 pazienti) del 62,5% (95% CI 24,5-91,5%) [38]. L'evidenza per una seconda TBLC è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias, dati indiretti e imprecisione).

## Confidenza diagnostica

Sembra incrementare per lo step-up alla SLB, basandosi su due studi esplicitamente mirati alla valutazione prospettica del valore aggiunto di una SLB dopo una TBLC non dirimente (Tabelle S2 e S3 in appendice supplementare S9) [39, 40]. Hagmeter et al. [39] hanno studiato un algoritmo diagnostico che prevedeva la TBLC come indagine iniziale, con SLB come esame successivo opzionale in caso di mancata diagnosi. Su 61 pazienti, nel 75,4% dei casi ( $n = 46$ ) è stata raggiunta una diagnosi con alta confidenza alla MDD dopo TBLC, nei restanti 15 casi è stato raccomandato lo step-up con SLB, eseguito in 13 casi, con diagnosi conclusiva nel 92,3% ( $n = 12$ ) dei casi (modifica della diagnosi istologica,  $n = 3$ ; diagnosi istologica confermata con maggiore confidenza e conseguente aumento della confidenza della diagnosi MDD,  $n = 5$ ; conferma della diagnosi istologica con la stessa confidenza e conseguente avvallamento della diagnosi provvisoria del MDD,  $n = 4$ ). Bondue et al. [40] hanno valutato un algoritmo diagnostico in cui pazienti con ILD venivano inizialmente sottoposti a TBLC, seguita da SLB in caso di diagnosi istologica incerta o polmonite interstiziale non specifica (Non-Specific Interstitial Pneumonia, NSIP), nell'ipotesi che potesse essere sfuggito un concomitante pattern UIP. Su 81 pazienti sottoposti a TBLC, questa è risultata non diagnostica nel 16,0% dei casi ( $n = 13$ ) e nel 19,8% dei casi ( $n = 16$ ) si è visto un pattern NSIP. Di questi pazienti, 14 sono stati poi sottoposti alla SLB, con riscontro di pattern UIP nel 78,6% ( $n = 11$ ) dei casi, polmonite da ipersensibilità nel 14,3% ( $n = 2$ ) dei casi e pattern NSIP in 7,1% ( $n = 1$ ) dei casi. La SLB è risultata diagnostica di UIP in cinque dei sei pazienti con pattern NSIP alla TBLC sottoposti alla SLB, mentre ha confermato il pattern NSIP solo in un caso. L'evidenza per lo step-up alla SLB è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e imprecisione). Per quanto riguarda una seconda TBLC dopo un primo esame non dirimente, non è stata trovata alcuna evidenza.

## Eventi avversi

Per lo step-up alla SLB sono stati trovati solo 4 studi ( $n = 13$  pazienti) che indicassero dati inerenti agli eventi avversi, che sono avvenuti nell'11,8% dei casi (prolungata perdita aerea,  $n = 1$ ; decesso entro 30 giorni dalla SLB per riacutizzazione acuta di fibrosi polmonare,  $n = 2$ ; ricovero in ICU per prolungata instabilità respiratoria e cardiovascolare,  $n = 1$ ) (Tabelle S2 e S3 in appendice supplementare S9). L'evidenza per l'approfondimento con SLB dopo TBLC è stata valutata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e imprecisione). Per una seconda TBLC, non è stata trovata alcuna evidenza riguardo gli eventi avversi.

### *Giustificazione della raccomandazione*

La certezza dell'evidenza è stata complessivamente giudicata "molto bassa" (Tabelle S3 e S4 in appendice supplementare S9). Dalla metanalisi sulla resa diagnostica è emerso che l'approfondimento con SLB dopo iniziale TBLC non dirimente porta spesso a una diagnosi istologica. Non è stata trovata sufficiente evidenza per poter asserire lo stesso per quanto riguarda una seconda TBLC. L'evidenza sugli effetti avversi in questo gruppo di pazienti è bassa, ma è probabile che i tassi complessivi di complicazioni di SLB e TBLC in pazienti con ILD (Domanda PICO 1) possano essere estrapolati per pazienti con TBLC non dirimente. Non è disponibile evidenza inerente ai costi. La Task Force non è al corrente di problematiche maggiori di equità sanitaria, accettabilità di qualsiasi dei due esami o della fattibilità a eseguire una seconda procedura. I rappresentanti dei pazienti che hanno fornito il loro parere ritengono che, se la TBLC iniziale non è dirimente, la maggior parte dei pazienti sceglierebbe un successivo approfondimento con SLD, piuttosto di ripetere la TBLC. In generale, la Task Force ritiene che la necessità di ottenere una diagnosi istologica superi i potenziali svantaggi (eventi avversi e costi), se dalla MDD emergesse un'indicazione all'approfondimento. Di conseguenza, il bilancio è probabilmente a favore dell'esecuzione di un esame addizionale. Questa decisione va, però, presa caso per caso, tenendo in considerazione fattori come eventuali controindicazioni relative (per esempio, grave deficit funzionale respiratorio o cardiopatie) a eseguire indagini aggiuntive.

### *Raccomandazioni per monitoraggio e ricerca futura*

Si suggerisce ai centri che offrono step-up SLB o una seconda TBLC dopo una TBLC iniziale non dirimente di raccogliere dati sugli outcome come la resa diagnostica e le complicanze. Per quanto riguarda la ricerca futura, dovrebbero essere realizzati studi prospettici per valutare il valore aggiunto (in termini di resa diagnostica, eventi avversi e costi) dell'approfondimento con SLB o di una seconda TBLC. Potrebbero essere studi a singolo braccio (cioè step-up alla SLB oppure seconda TBLC) o studi a due bracci (idealmente un trial randomizzato) in cui vengono eseguiti e confrontati entrambi gli studi.

### ***Domanda PICO 4: è raccomandata una formazione strutturata alla TBLC per ottimizzare la resa diagnostica e minimizzare gli eventi avversi in pazienti con ILD senza diagnosi?***

#### ***Raccomandazione***

La Task Force suggerisce che gli operatori che eseguono TBLC dovrebbero essere formati (raccomandazione condizionale, certezza dell'evidenza "molto bassa"), ma non può essere formulata una raccomandazione sul tipo di addestramento ottimale per mancanza di evidenze.

#### ***Contesto***

DiBardino et al. [41] hanno rilevato una correlazione tra l'introduzione di TBLC in un centro medico accademico di grandi dimensioni negli U.S.A. e un elevato tasso di complicanze. In precedenza, è stato dimostrato che, per la broncoscopia e per l'agoaspirazione transbronchiale ecoguidata endobronchiale (EndoBronchial UltraSound-TransBronchial Needle Aspiration, EBUS-TBNA), una formazione codificata, talora con utilizzo di simulatori, permette spesso di accorciare la curva di apprendimento e assicurare procedure sicure ed efficaci [42-44]. Un simile percorso formativo per TBLC potrebbe incrementare la resa diagnostica e ridurre gli eventi avversi della procedura.

#### ***Sintesi delle evidenze***

Risultati dalle valutazioni di qualità degli studi, Tabelle GRADE e Tabelle "dall'evidenza alla decisione" per la Domanda PICO 4 sono consultabili in appendice supplementare S10. Non sono stati trovati studi specifici sull'argomento, ma sono stati individuati tre studi riguardanti outcome in procedure precoci contro tardive, che sono stati considerati come surrogati per l'esperienza dell'operatore. Di questi, uno studio segnalava score CUMulated SUM (CUSUM) per gli outcome prioritari [45]. Però, dal momento che questi score non erano comprensibili e non sono stati pubblicati dati grezzi riguardanti gli outcome, la Task Force ha deciso di escludere lo studio dall'analisi. I due studi restanti sono stati inclusi [46, 47]. Il rischio di bias era alto o poco chiaro in entrambi (Tabella S1 in appendice supplementare S10). Gli outcome che potevano essere valutati erano la resa diagnostica (inclusi gli outcome surrogati di lunghezza del campione e aerea di campionamento) e gli eventi avversi.

### Resa diagnostica per una diagnosi istologica, lunghezza e area del campione

La resa diagnostica sembra essere correlata positivamente con l'esperienza dell'operatore, in base a uno studio (Tabella S2 in appendice supplementare S10) [46]. Almeida et al. [46] descrivono una resa diagnostica del 74,0% nelle prime 50 procedure di TBLC eseguite, contro il 90% nelle successive 50 procedure ( $p = 0,004$ ). Inoltre, lunghezza e area del campione aumentavano in maniera significativa all'aumentare dell'esperienza dell'operatore. L'evidenza per questi outcome è stata valutata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias e dati indiretti).

### Eventi avversi

Sembrano ridursi in procedure tardive rispetto alle precoci, sulla base di due studi (Tabella S2 in appendice supplementare S10) [46, 47]. Almeida et al. [46] hanno documentato pneumotorace nel 24,0% ( $n = 12$ ) delle prime 50 procedure di TBLC eseguite, contro il 12,0% nelle successive 50 procedure ( $p = 0,12$ ). Kronborg-White et al. [47] hanno rilevato pneumotorace nel 30,0% ( $n = 6$ ) delle prime 20 TBLC eseguite e in 22,2% ( $n = 4$ ) delle successive 18 procedure ( $p = 0,59$ ). I dati sul sanguinamento sono limitati a uno studio: Almeida et al. [46] hanno rilevato sanguinamento nel 2,0% ( $n = 1$ ) delle procedure precoci contro il 4,0% ( $n = 2$ ) delle procedure tardive. L'evidenza di questi outcome è stata giudicata "molto bassa" (ridotta per rischio di bias, dati indiretti e imprecisione).

### Giustificazione della raccomandazione

La certezza complessiva dell'evidenza è stata considerata "molto bassa" (Tabelle S2 e S3 in appendice supplementare S10). La Task Force considera la formazione importante per raggiungere la competenza dell'operatore, dal momento che con l'esperienza la resa diagnostica aumenta e gli effetti avversi si riducono. Introdurre la TBLC in centri con meno esperienza potrebbe comportare tassi di complicanze più elevati [41]. Per altre procedure invasive è stato dimostrato che programmi di formazione strutturati possono incrementare la competenza dell'operatore [42-44]. Tuttavia, non è ancora stata studiata una formazione standardizzata in TBLC per accorciare la curva di apprendimento e migliorare i risultati della procedura in sospetta ILD. Nessuno degli studi individuati valutava differenze nella curva di apprendimento tra endoscopisti che avevano ricevuto una formazione strutturata rispetto a coloro che non l'avevano ricevuta. Gli studi inclusi non hanno permesso di fornire risposte definitive sugli effetti desiderati e indesiderati, le risorse richie-

ste o l'equità sanitaria. È stato possibile confrontare solo procedure precedenti e successive, ma nessuno studio descriveva: 1) l'esperienza di base dell'endoscopista con TBLC o altre procedure invasive, 2) il tipo di formazione ricevuta dagli endoscopisti prima e durante lo studio.

### *Raccomandazioni per monitoraggio e ricerca futura*

La Task Force ritiene che un certo livello di formazione sia necessario per eseguire TBLC in modo standardizzato, sicuro ed efficace. L'impatto di programmi di formazione codificati per TBLC va monitorato attentamente, laddove vengano adottati. È fortemente raccomandato che vengano disegnati e condotti studi riguardo l'impatto di programmi di formazione strutturati per TBLC. Innanzitutto, vanno definiti e sviluppati i programmi di formazione. Inoltre, è raccomandato un confronto diretto tra una formazione codificata rispetto a un addestramento basato sull'apprendistato. Questo può essere fatto tramite un trial randomizzato o con studi osservazionali che includano endoscopisti avviati a diversi tipi di formazione.

### *Domanda narrativa 1: esistono reperti HRCT specifici che portino a scegliere la TBLC come prima scelta bioptica?*

#### *Sintesi delle evidenze*

La Task Force ha tentato di identificare studi che valutassero l'efficacia e la sicurezza della TBLC in sottogruppi di pazienti con segni specifici all'HRCT (per esempio, aree con aumentata attenuazione polmonare, aree con ridotta attenuazione polmonare, pattern nodulare e micronodulare, distribuzione centrolobulare, distribuzione random o pattern reticolare). Tuttavia, non è stato possibile identificare nessuno studio. Si raccomanda che vengano condotti studi randomizzati volti a valutare la capacità diagnostica e gli effetti collaterali della TBLC in pazienti con reperti specifici alla HRCT paragonandola ad altre tecniche in grado di ottenere dati istopatologici (per esempio, TBLB con pinza e SLB).

### *Domanda narrativa 2: quali sono i rischi procedurali della TBLC nei pazienti con ILD non diagnosticata?*

#### *Contesto*

Le complicazioni procedurali della TBLC sono frequenti, tuttavia sono per la maggior parte eventi minori (si veda la Domanda PICO 1). Le più frequenti complica-

zioni sono: pneumotorace e lieve sanguinamento. Complicanze maggiori, come sanguinamenti profusi, insufficienza respiratoria, esacerbazione delleILD o morte, sono riportate come eventi rari in letteratura. Diversi studi precedenti hanno valutato i fattori predittivi di complicanze. Aburto et al. [48] hanno analizzato 257 procedure di TBLC e riportano un tasso di complicanze del 15,2%, delle quali il 5,4% ha richiesto il ricovero ospedaliero il giorno in cui veniva effettuata l'indagine. Le variabili identificate come significativamente associate al maggior rischio di ricovero ospedaliero sono state: Medical Research Council dyspnoea score  $\geq 2$ , FVC < 50%, e Charlson Comorbidity Index  $\geq 2$ . Al fine di ridurre gli eventi avversi, è utile valutare quali gruppi di pazienti siano ad alto rischio di complicanze procedurali così da poter confrontare tale dato con il valore aggiunto dall'aumentata confidenza diagnostica.

### *Sintesi delle evidenze*

Le Tabelle riassuntive delle raccomandazioni relative alla Domanda narrativa 2 sono fornite in appendice supplementare S11. La Task Force ha cercato di identificare quali sottogruppi di pazienti sono a maggior rischio di sviluppare complicanze procedurali, concentrandosi su quelli con ridotta funzionalità polmonare (FVC < 50%,  $D_{LCO} < 35\%$ ), ipertensione polmonare (sPAP > 40 mmHg), età avanzata (> 65 anni), riacutizzazione acuta delleILD (insufficienza respiratoria o rapido peggioramento), comorbidità maggiori o aumentato rischio di sanguinamento. Sono stati selezionati due tipi di studi: 1) quelli che hanno valutato le complicanze della TBLC nei pazienti con soloILD ad alto rischio di complicazioni (sono stati identificati 3 studi; Tabella S1 in appendice supplementare S11) [35,37,49] e 2) quelli che hanno confrontato le complicanze in pazienti ad alto rischio contro quelli a basso rischio (sono stati identificati 7 studi; Tabella S2 in appendice supplementare S11) [36,38,50-54]. Il raggruppamento dei dati non è stato possibile a causa dell'eterogeneità nelle popolazioni oggetto degli studi e negli outcome riportati.

### **Alto rischio di complicanze procedurali**

Bondue et al. [36] hanno paragonato le complicanze della TBLC in 38 pazienti affetti daILD e con alto rischio per la SLB (età  $\geq 75$  anni, BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, sPAP mediante ecocardiogramma  $\geq 45$  mmHg, FVC < 50%,  $D_{LCO} < 30\%$ , e/o riduzione significativa della funzionalità cardiaca con riduzione della frazione d'ejezione) con le complicanze osservate in 58 pazienti a basso rischio. Lo studio non ha

osservato differenze significative nell'incidenza di sanguinamento lieve post-operatorio (28,9% (n = 11) versus 29,3% (n = 17); p = 0,969), sanguinamento maggiore (2,6% (n = 1) versus 5,2% (n = 3); p = 0,542), pneumotorace (13,2% (n = 5) versus 20,7% (n = 12); p = 0,419), mortalità (2,6% (n = 1) versus 0% (n = 0) e durata media della degenza ospedaliera (1 giorno versus 1 giorno; p = 0,675).

### Ridotta funzionalità respiratoria

Tre studi hanno riportato le complicanze nei pazienti con ridotta funzionalità respiratoria e uno di questi ha comparato gli eventi avversi nei pazienti con maggior e minor riduzione della funzionalità respiratoria [35-37, 49]. Matta et al. [35] hanno incluso 17 pazienti severamente malati con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica che hanno sviluppato lo pneumotorace nel 35,5% dei casi (n = 6), sanguinamento moderato nel 5,9% dei casi (n = 1), con un tasso di mortalità a 8 giorni del 47,1% (n = 8) (sebbene non direttamente correlato alla TBLC). Ravaglia et al. [37] hanno riportato i tassi di complicanze in un sottogruppo di 31 pazienti con FVC < 50% e DL<sub>CO</sub> < 35%, mostrando che il 19,4% ha sviluppato lo pneumotorace (n = 6), un altro 19,4% ha avuto un sanguinamento da lieve a moderato (n = 6) e il 3,2% ha sviluppato empiema (n = 1). She et al. [49] non hanno osservato nessun aumento nel tasso di complicazioni in un sottogruppo di 15 pazienti con DL<sub>CO</sub> < 40% e sottoposti a TBLC, sebbene nessun dato aggiuntivo sia stato riportato nello studio. Infine, Bondue et al. [36] hanno comparato il tasso di complicanze di un sottogruppo di 15 pazienti con insufficienza respiratoria grave (FVC < 50% o DL<sub>CO</sub> < 30%) versus un gruppo di 58 pazienti a basso rischio riportando un tasso di pneumotorace post-trattamento rispettivamente del 6,7% (n = 1) e del 20,7% (n = 12) (p = 0,316), e nessuna differenza nel tasso di sanguinamento.

### Pazienti ospedalizzati

Tre studi riportano le complicanze in pazienti già ospedalizzati versus pazienti non ospedalizzati, sebbene le cause del ricovero (e quindi se fossero relazionate alleILD) non sono chiare in due dei tre studi [50, 53, 54]. Cooley et al. [50] hanno confrontato le complicanze in 17 pazienti ospedalizzati (n = 15 a causa di insufficienza respiratoria, n = 1 a causa di astenia e n = 1 a causa di danno renale) versus 142 pazienti ambulatoriali. Lo pneumotorace si è verificato rispettivamente nel 23,5% (n = 4) e nel 9,9% dei casi (n = 14; p = 0,11), con perdita aerea persistente nel 5,9% (n = 1) e nello 0,7% dei pazienti (n = 1; p = 0,20). Il trasferimento presso le ICU

entro le 48h successive alla procedura si è verificato rispettivamente nell'11,8% (n = 2) e nel 2,1% dei pazienti (n = 3; p = 0,09), la mortalità a 30 giorni è stata del 5,9% (n = 1) e del 1,4% (n = 2; p = 0,29) rispettivamente. Kropsky et al. [53] hanno confrontato le complicanze in 4 pazienti ospedalizzati (non nota la causa del ricovero) versus 33 pazienti ambulatoriali, non sono state riportate complicanze come pneumotorace o sanguinamenti. Per uno dei pazienti ricoverati (25%) è stato necessario il ricovero in ICU a seguito di ipossiemia post-procedura, mentre un paziente ambulatoriale (3,0%) è stato ricoverato per la comparsa di emottisi. Infine, Pannu et al. [54] hanno confrontato il tasso di mortalità a 30 giorni in 8 pazienti ospedalizzati (non riportato il motivo del ricovero) versus 189 pazienti non ospedalizzati, riscontrando che è del 25% (n = 2) e dell'1,1% (n = 2), rispettivamente.

### Età

Hetzel et al. [52] hanno confrontato il rischio moderato severo di sanguinamento in 189 pazienti con età  $\geq 65$  anni versus 160 pazienti con età  $< 65$  anni, mostrando che tale evenienza si verifica rispettivamente nel 20,1% (n = 38) e nel 10,6% (n = 17; p = 0,018) dei casi.

### Indice di massa corporea

Bondue et al. [36] hanno confrontato un sottogruppo di 15 pazienti con BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> versus 58 pazienti a basso rischio, osservando che lo pneumotorace si verifica nel 6,7% (n = 1) e nel 20,7% (n = 12; p = 0,206) dei casi rispettivamente, nessuna differenza per il sanguinamento.

### Anticoagulanti

Hetzel et al. [52] hanno confrontato il rischio moderato severo di sanguinamento in 51 pazienti che fanno uso di aspirina versus 303 pazienti che non la assumono, identificando che tale rischio si manifesta rispettivamente nel 25,5% (n = 13) e nel 14,9% (n = 45; p = 0,067) dei casi. Kronborg-White et al. [38] hanno fatto lo stesso confrontando 86 pazienti che usano un qualsiasi tipo di anticoagulante (n = 64 acido acetilsalicilico; n = 13 inibitori piastrinici; n = 15 anticoagulanti orali; n = 18 antagonisti della vitamina K; tutti i pazienti hanno sospeso le terapie elencate prima della procedura secondo le linee guida nazionali) versus 164 pazienti che non assumono terapie anticoagulanti. Il rischio moderato severo di sanguinamento si verifica nel 22,1% (n = 19) versus il 22,0% (n = 36; p = 0,98) dei pazienti.

### *Riassunto e raccomandazioni per le ricerche future*

Le evidenze sulle complicanze derivanti dalla TBLC in pazienti ad alto rischio procedurale sono limitate e la maggior parte degli studi sopraccitati includono un piccolo numero di pazienti, risultando in un limitato potere statistico e in ampi intervalli di confidenza. I dati provenienti dai centri con un alto volume di pazienti che praticano la TBLC, mostrano che questa procedura può essere eseguita con relativa sicurezza anche nei pazienti con età avanzata, elevato BMI, con compromissione cardiologica o (non acuta) pneumologica (anche con valori di FVC < 50% o DL<sub>CO</sub> < 30%). Il rischio di complicanze gravi sembra essere particolarmente elevato nei pazienti ospedalizzati per insufficienza respiratoria acuta o nelle ILD a rapida progressione. Nonostante alcune rassicurazioni dalla letteratura, un approccio conservativo in pazienti selezionati è raccomandato nei centri con meno esperienza. Studi prospettici futuri condotti nei centri con maggiore esperienza sono necessari al fine di indagare in quali pazienti ad alto rischio la TBLC possa essere effettuata in relativa sicurezza.

## **DISCUSSIONE**

Le linee guida ERS cercano di stabilire, nella pratica clinica, delle raccomandazioni basate sull'evidenza per l'uso della TBLC nei pazienti affetti da ILD senza diagnosi. Le linee guida sono state sviluppate in linea con i principi di GRADE e ogni domanda è stata indagata attraverso una sistematica revisione della letteratura pubblicata.

Alcune potenziali limitazioni devono essere prese in considerazione. Sebbene un considerevole numero di esperti clinici sia stato coinvolto nello sviluppo delle linee guida, la maggior parte è rappresentata da pneumologi con esperienza nella TBLC ed è presente un solo patologo e un solo radiologo. Negli aggiornamenti futuri considereremo di espandere la Task Force in maniera tale da assicurare che tutti i clinici coinvolti nella stesura delle linee guida siano adeguatamente rappresentati. Nella maggior parte delle domande PICO, la TBLC e la SLB sono state confrontate. In questo confronto ci siamo concentrati sugli outcome definiti a priori e prioritari (appendice S4), e questi sono stati attentamente soppesati nel processo che porta dalle evidenze alle decisioni fino ad arrivare a stabilire le raccomandazioni finali. Tuttavia, se considerare o meno un test come un "valido test sostitutivo" (Domanda PICO 1) o "valido test aggiuntivo" (Domanda PICO 4) dipende da molti fattori, fra cui la resa diagnostica, le complicanze, le conseguenze

finali dei risultati dei test, la prevalenza nonché i costi [55], e altri fattori possono influenzare l'importanza relativa di ciascun outcome diversamente. Nonostante molti studi sulla TBLC e sulla SLB nei pazienti affetti daILD sono stati pubblicati, il numero di studi presi in considerazione è stato relativamente basso per la maggior parte delle domande delle linee guida. Inoltre, la certezza delle evidenze è stata "molto bassa" per la maggior parte degli outcome. La Task Force ha formulato raccomandazioni per future ricerche per ciascuna domanda delle linee guida, al fine di poter gettare le basi per studi negli anni a venire.

Prendendo in considerazione le evidenze osservate nelle Domande PICO 1 e 3, la Task Force ritiene che un approccio per gradi sia da preferire nella maggior parte delle situazioni (Figura 1): i pazienti dovrebbero inizialmente essere sottoposti alla TBLC (minor numero di complicanze, di giorni di ospedalizzazione e costi) e se non dirimente bisognerebbe eseguire una SLB. Questo approccio diagnostico, inoltre, è stato preferito da tre pazienti rappresentativi che hanno fornito la loro opinione. La Task Force riconosce che tali raccomandazioni si applicano per quei centri che hanno esperienza per eseguire la TBLC. Inoltre, lo spettro dei potenziali pazienti conILD (in riferimento a severità della malattia sottostante, presenza di comorbilità, livello di sicurezza diagnostica derivante da dati clinici laboratoristici e radiologici e l'importanza di ottenere una diagnosi istopatologica) è ampio nella pratica clinica. Dal momento che è impossibile formulare raccomandazioni che possano applicarsi ugualmente a ogni differente situazione, i vantaggi e gli svantaggi di effettuare test invasivi dovrebbero essere soppesati sulla base di ciascun caso e per ciascun paziente.

Members of the ERS Task Force are as follows:

Daniël A. Korevaar<sup>1</sup>

Sara Colella<sup>2</sup>

Markus Fally<sup>3</sup>

Juliette Camuset<sup>4</sup>

Thomas V. Colby<sup>5</sup>

Lars Hagmeyer<sup>6,7</sup>

Juergen Hetzel<sup>8,9</sup>

Fabien Maldonado<sup>10</sup>

Antonio Morais<sup>11,12,13</sup>

Claudia Ravaglia<sup>14,15</sup>

René Spijker<sup>16,17</sup>

Sara Tomassetti<sup>15,18</sup>

Lauren K. Troy<sup>19,20</sup>

Johny A. Verschakelen<sup>21</sup>

Athol U. Wells<sup>22,23</sup>

Thomy Tonia<sup>24</sup>

Jouke T. Annema<sup>1,25</sup>

Venerino Poletti<sup>4,15,25</sup>

<sup>1</sup>Dept of Respiratory Medicine, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

<sup>2</sup>Pulmonary Unit, "G. Mazzini" Hospital, Teramo, Italy;

<sup>3</sup>Dept of Respiratory Medicine, Copenhagen University Hospital – Bispebjerg and Frederiksberg, Copenhagen, Denmark;

<sup>4</sup>Dept of Thoracic and Vascular Surgery, Tenon Hospital, AP-HP, Paris, France;

<sup>5</sup>Dept of Laboratory Medicine and Pathology (Emeritus), Mayo Clinic, Scottsdale, AZ, USA;

<sup>6</sup>Bethanien Hospital Solingen, Clinic for Pneumology and Allergology, Center for Sleep Medicine and Respiratory Care, Solingen, Germany;

<sup>7</sup>Institute of Pneumology, University of Cologne, Solingen, Germany;

<sup>8</sup>Dept of Medical Oncology and Pulmonary Medicine, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany;

<sup>9</sup>Dept of Internal Medicine, Division of Pneumology, Kantonsspital Winterthur, Winterthur, Switzerland;

<sup>10</sup>Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA;

<sup>11</sup>Dept of Pulmonology, Centro Hospitalar e Universitário São João, Porto, Portugal;

<sup>12</sup>Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal;

<sup>13</sup>Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, University of Porto, Porto, Portugal;

<sup>14</sup>Dept of Thoracic Diseases, G.B. Morgagni Hospital and University of Bologna, Forlì, Italy;

<sup>15</sup>ERN-LUNG member;

<sup>16</sup>Medical Library, Amsterdam University Medical Centers, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands;

<sup>17</sup>Cochrane Netherlands, Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Centre Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands;

<sup>18</sup>Dept of Experimental and Clinical Medicine, Careggi University Hospital and University of Florence, Florence, Italy;

<sup>19</sup>Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia;

<sup>20</sup>Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia;

<sup>21</sup>Dept of Radiology, Pulmonary Radiology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium;

<sup>22</sup>Interstitial Lung Disease Unit, Pulmonary Medicine, Royal Brompton Hospital, London, UK;

<sup>23</sup>Margaret Turner Warwick Centre for Fibrosing Lung Disease, National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK;

<sup>24</sup>Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland;

<sup>25</sup>Shared senior authorship.

### Acknowledgements:

Markus Fally was the recipient of a European Respiratory Society Fellowship in Guidelines Methodology (MTF 2018-01). The Task Force would like to thank Achille Abbondanza, Steve Jones and John Solheim (from the European Lung Foundation's Pulmonary Fibrosis Patient Advisory Group) for their valuable input from a patient's perspective.

This document was endorsed by the ERS Executive Committee on 25 May 2022 and by ERN-LUNG on 5 June 2022.

The guidelines published by the European Respiratory Society (ERS) incorporate data obtained from a comprehensive and systema-

tic literature review of the most recent studies available at the time. Health professionals are encouraged to take the guidelines into account in their clinical practice. However, the recommendations issued by this guideline may not be appropriate for use in all situations. It is the individual responsibility of health professionals to consult other sources of relevant information, to make appropriate and accurate decisions in consideration of each patient's health condition and in consultation with that patient and the patient's caregiver where appropriate and/or necessary, and to verify rules and regulations applicable to drugs and devices at the time of prescription.

### Conflict of interest:

L. Hagemeyer has received honoraria for lectures and presentations from Boehringer Ingelheim and Roche, and participated in advisory boards for Boehringer Ingelheim and Roche. J. Hetzel has received honoraria for lectures and presentations from Erbe and GlaxoSmithKline, and research support from Boehringer Ingelheim and AstraZeneca. A. Morais has received honoraria for presentations from Boehringer Ingelheim, Roche, Pfizer, AstraZeneca and Sanofi, and research grants from Roche, Boehringer Ingelheim and GlaxoSmithKline. S. Tomassetti has received honoraria for presentations from Roche and

Boehringer Ingelheim. L.K. Troy has received honoraria for presentations from Boehringer Ingelheim, has been a member of an advisory board for Roche, and has received research support from Erbe. A.U. Wells has received personal fees from Roche and Boehringer Ingelheim. T. Tonia acts as an ERS methodologist. V. Poletti has received honoraria for lectures and presentations from Boehringer Ingelheim, Roche and Erbe, and participated in advisory boards for Boehringer Ingelheim, Roche and Ambu. The remaining authors have nothing to disclose.

## BIBLIOGRAFIA

1. Walsh SLF, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557-565.
2. Walsh SLF, Maher TM, Kolb M, et al. Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700936.
3. Tomassetti S, Ravaglia C, Puglisi S, et al. Impact of lung biopsy information on treatment strategy of patients with interstitial lung diseases. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 737-745.
4. Costabel U, Guzman J. Bronchoalveolar lavage in interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 255-261.
5. Poletti V, Patelli M, Poggi S, et al. Transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage in diagnosis of diffuse infiltrative lung diseases. *Respiration* 1988; 54: Suppl. 1, 66-72.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44-e68.
7. Sharp C, McCabe M, Adamali H, et al. Use of transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease – a systematic review and cost analysis. *QJM* 2017; 110: 207-214.
8. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al. In-hospital mortality after surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 1161-1167.
9. Van Schil P. Cost analysis of video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy: critical review. *Eur Respir J* 2003; 22: 735-738.
10. Poletti V, Casoni GL, Gurioli C, et al. Lung cryobiopsies: a paradigm shift in diagnostic bronchoscopy? *Respirology* 2014; 19: 645-654.
11. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration* 2018; 95: 188-200.
12. Dhooria S, Agarwal R, Sehgal IS, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy: an Indian Association for Bronchology position statement. *Lung India* 2019; 36: 48-59.
13. Maldonado F, Danoff SK, Wells AU, et al. Transbronchial cryobiopsy for the diagnosis of interstitial lung diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2020; 157: 1030-1042.
14. Guo S, Li Q, Jiang J, et al. Chinese expert consensus on the standardized procedure and technique of transbronchial cryobiopsy. *J Thorac Dis* 2019; 11: 4909-4917.
15. McInnes MDF, Moher D, Thombs BD, et al. Preferred reporting items for a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies: the PRISMA-DTA statement. *JAMA* 2018; 319: 388-396.
16. Salameh JP, Bossuyt PM, McGrath TA, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies (PRISMA-DTA): explanation, elaboration, and checklist. *BMJ* 2020; 370: m2632.
17. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155: 529-536.

18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383–394.
19. Schunemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias, and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol* 2020; 122: 129–141.
20. Alonso-Coello P, Schunemann HJ, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: introduction. *BMJ* 2016; 353: i2016.
21. Suehs C, Bourdin A, Vachier I, et al. Transbronchial cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases: methodologies and perspectives from the Cryo-PID and COLDICE studies. *Ann Transl Med* 2020; 8: 1330.
22. Sethi J, Ali MS, Mohananey D, et al. Are transbronchial cryobiopsies ready for prime time? A systematic review and meta-analysis. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2019; 26: 22–32.
23. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1249–1256.
24. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 171–181.
25. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, et al. Safety and diagnostic yield of transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a comparative study versus video-assisted thoracoscopic lung biopsy and a systematic review of the literature. *Respiration* 2016; 91: 215–227.
26. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2016; 193: 745–752.
27. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 786–794.
28. Hetzel J, Wells AU, Costabel U, et al. Transbronchial cryobiopsy increases diagnostic confidence in interstitial lung disease: a prospective multicentre trial. *Eur Respir J* 2020; 56: 1901520.
29. Hernández-González F, Lucena CM, Ramírez J, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol* 2015; 51: 261–267.
30. Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 2018; 19: 141.
31. Richeldi L, Launders N, Martinez F, et al. The characterisation of interstitial lung disease multidisciplinary team meetings: a global study. *ERJ Open Res* 2019; 5: 00209-2018.
32. Colella S, Haentschel M, Shah P, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in interstitial lung diseases: best practice. *Respiration* 2018; 95: 383–391.
33. Teoh AKY, Holland AE, Morisset J, et al. Essential features of an interstitial lung disease multidisciplinary meeting: an international Delphi survey. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 66–73.
34. Lodhi T, Hughes G, Stanel S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in idiopathic pulmonary fibrosis: a state of the art review. *Adv Ther* 2019; 36: 2193–2204.

35. Matta A, Gupta E, Swank Z, et al. The use of transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease in critically ill patients with acute hypoxemic respiratory failure – a case series. *Clin Respir J* 2021; 15: 788–793.
36. Bondue B, Schlossmacher P, Allou N, et al. Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 135.
37. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Diagnostic yield and risk/benefit analysis of trans-bronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung diseases: a large cohort of 699 patients. *BMC Pulm Med* 2019; 19: 16.
38. Kronborg-White S, Sritharan SS, Madsen LB, et al. Integration of cryobiopsies for interstitial lung disease diagnosis is a valid and safe diagnostic strategy – experiences based on 250 biopsy procedures. *J Thorac Dis* 2021; 13: 1455–1465.
39. Hagmeyer L, Theegarten D, Wohlschlagler J, et al. Transbronchial cryobiopsy in fibrosing interstitial lung disease: modifications of the procedure lead to risk reduction. *Thorax* 2019; 74: 711–714.
40. Bondue B, Leduc D, Froidure A, et al. Usefulness of surgical lung biopsies after cryobiopsies when pathological results are inconclusive or show a pattern suggestive of a nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res* 2020; 21: 231.
41. DiBardino DM, Haas AR, Lanfranco AR, et al. High complication rate after introduction of transbronchial cryobiopsy into clinical practice at an academic medical center. *Ann Am Thorac Soc* 2017; 14: 851–857.
42. Naur TMH, Nilsson PM, Pietersen PI, et al. Simulation-based training in flexible bronchoscopy and endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA): a systematic review. *Respiration* 2017; 93: 355–362.
43. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, et al. Training and proficiency in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: a systematic review. *Respirology* 2017; 22: 1547–1557.
44. Vilman P, Clementsen PF, Colella S, et al. Combined endobronchial and oesophageal endoscopy for the diagnosis and staging of lung cancer. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS). *Eur Respir J* 2015; 46: 40–60.
45. Davidsen JR, Skov IR, Louw IG, et al. Implementation of transbronchial lung cryobiopsy in a tertiary referral center for interstitial lung diseases: a cohort study on diagnostic yield, complications, and learning curves. *BMC Pulm Med* 2021; 21: 67.
46. Almeida LM, Lima B, Mota PC, et al. Learning curve for transbronchial lung cryobiopsy in diffuse lung disease. *Rev Port Pneumol* 2018; 24: 23–31.
47. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases – experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J* 2017; 4: 1274099.
48. Aburto M, Perez-Izquierdo J, Agirre U, et al. Complications and hospital admission in the following 90 days after lung cryobiopsy performed in interstitial lung disease. *Respir Med* 2020; 165: 105934.
49. She S, Steinfart DP, Ing AJ, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: safety of a standardized procedure. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2020; 27: 36–41.

50. Cooley J, Balestra R, Aragaki-Nakahodo AA, et al. Safety of performing transbronchial lung cryobiopsy on hospitalized patients with interstitial lung disease. *Respir Med* 2018; 140: 71–76.
51. Gershman E, Fruchter O, Benjamin F, et al. Safety of cryo-transbronchial biopsy in diffuse lung diseases: analysis of three hundred cases. *Respiration* 2015; 90: 40–46.
52. Hetzel J, Eberhardt R, Petermann C, et al. Bleeding risk of transbronchial cryobiopsy compared to transbronchial forceps biopsy in interstitial lung disease – a prospective, randomized, multi-centre cross-over trial. *Respir Res* 2019; 20: 140.
53. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One* 2013; 8: e78674.
54. Pannu J, Roller LJ, Maldonado F, et al. Transbronchial cryobiopsy for diffuse parenchymal lung disease: 30- and 90-day mortality. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900337.
55. Korevaar DA, Gopalakrishna G, Cohen JF, et al. Targeted test evaluation: a framework for designing diagnostic accuracy studies with clear study hypotheses. *Diagn Progn Res* 2019; 3: 22.







