

Capacità della TC spirale a bassa dose di radiazioni di distinguere tra noduli polmonari non calcifici benigni e maligni*

Steven B. Markowitz, MD; Albert Miller, MD, FCCP; Jeffrey Miller, MD;
Amy Manowitz, MS; Sylvia Kieding, BA; Lee Sider, MD;
Alfredo Morabia, MD, PhD

Obiettivi dello studio: La TC spirale a basse radiazioni può rilevare stadi precoci di neoplasia polmonare e anche una grande proporzione di noduli polmonari di diagnosi e prognosi incerta (noduli indeterminati). Non si conosce in gran parte la sensibilità, la specificità e i valori predittivi di questi noduli indeterminati rilevati dalla scansione TC come parte del programma di screening per i tumori polmonari. Abbiamo perciò calcolato la sensibilità, la specificità e i valori predittivi dei noduli rilevati alla TC, che sono stati seguiti in follow-up per almeno 18 mesi.

Disegno sperimentale: Trial di screening a braccio singolo con un follow-up longitudinale.

Luogo: Aree rurali degli USA, dal 2000 al 2004.

Partecipanti: Lavoratori ed ex-lavoratori di armi nucleari, di età ≥ 45 anni, inclusi fumatori e non-fumatori, con esposizione varia a cancerogeni per i polmoni.

Interventi: 4.401 soggetti sono stati sottoposti a TC per neoplasia polmonare con una scansione iniziale di tutto il torace a basso dosaggio di radiazioni, TC d'intervallo a 3,6 e 12 mesi per noduli polmonari indeterminati (noduli non immediatamente sospetti di neoplasia) e una TC d'incidenza a 18 mesi.

Risultati: Si è avuto un follow-up completo a 18 mesi per più del 95% degli 807 partecipanti con noduli indeterminati o sospetti. Solo 3 dei 727 noduli indeterminati sono stati identificati come maligni nel corso dei 18 mesi. La designazione di un nodulo come sospetto da parte del radiologo ha avuto una sensibilità dell'84,2% e una specificità del 96,6%. Considerando una probabilità di avere neoplasia polmonare del 2,4%, i valori predittivi positivi e negativi erano del 37,2% e del 99,6%. In tutto abbiamo rilevato 33 tumori polmonari primitivi, di cui 19 in stadio I, 5 in stadio II, 7 in stadio III-IV e 3 tumori a piccole cellule ad uno stadio limitato.

Conclusioni: La TC spirale rileva molti noduli indeterminati, ma pochi sono maligni. La scansione TC ha alta sensibilità e specificità nel riscontro precoce di tumore polmonare. Il problema dei falsi positivi nella TC spirale è limitato e può essere gestito in maniera razionale. Sono supportate le correnti raccomandazioni per il follow-up.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 2:22-28*)

Parole chiave: scansione TC; noduli indeterminati; tumore polmonare; screening

Abbreviazioni: IC = intervallo di confidenza; ELCD = riscontro precoce di tumore polmonare; PET = tomografia ad emissione di positroni

Recenti studi in Giappone, USA e Italia¹⁻⁶ hanno stabilito che la TC spirale a basse radiazioni può rilevare stadi precoci di neoplasia polmonare trattabili con resezione chirurgica. La maggioranza dei tumori polmonari (dal 60 all'85%) rilevata con lo screening TC sono risultati di livello I o IIa alla diagnosi. Questi studi si sono svolti in centri medici universitari e hanno valutato principalmente popolazioni

ad alto rischio, definiti come persone di almeno 50-60 anni fumatori.

Un problema saliente nell'uso della TC spirale a basse radiazioni per la determinazione del tumore polmonare a stadi precoci è l'incertezza che si ha in un'alta proporzione di partecipanti che hanno noduli indeterminati (cioè, noduli che non danno immediatamente sospetto di neoplasia polmonare). La

maggior parte dei noduli indeterminati non sono maligni, e c'è un bisogno critico di evitare danni potenziali che potrebbero derivare dall'eccesso di radiazioni, dall'ansia e dalle manovre invasive successive ad un rilievo TC falso positivo. A causa di questa incertezza, i primi protocolli di screening TC raccomandavano frequenti scansioni TC di follow-up.^{2,7,8} Infatti, questi screening iniziali facevano eco alle raccomandazioni di follow-up dei noduli polmonari rilevati incidentalmente durante indagini cliniche (cioè, non in un contesto di screening).⁹⁻¹¹

Più recentemente, ci sono state delle discussioni riguardanti la grandezza minima del nodulo per cui raccomandare il follow-up; Henschke e coll.¹² non raccomandano più una scansione di intervallo (cioè prima del normale controllo annuale) per noduli < 5 mm. Allo stesso modo, una commissione della Società Fleischner ha fatto le stesse raccomandazioni per piccoli noduli polmonari (< 5 mm) che sono stati rilevati in una condizione non di screening.¹³ Comunque, sono pochi gli studi che hanno specificato la probabilità che i noduli < 5 mm possano essere maligni.^{12,14}

La morfologia dei noduli polmonari vista alla TC è una seconda chiave determinante della probabilità di malignità.^{12,14-16} Le caratteristiche morfologiche che suggeriscono malignità sono ben riconosciute.^{15,16} anche se i trial di screening TC finora completati forniscono pochi dettagli riguardo a questo aspetto dei noduli rilevati, specialmente la relazione tra grandezza e morfologia.

Il nostro studio impiega frequenti scansioni TC e un quasi completo follow-up del nostro gruppo di studio per fornire informazioni di rilievo sulla natura dei noduli indeterminati rilevati alla TC. La popolazione screenata è formata da lavoratori di una centrale d'uranio, con il rischio più alto di neoplasia polmonare finora studiato negli USA, comprendente un ampio intervallo di età, non fumatori ed ex-fuma-

tori che avevano smesso parecchi anni prima dell'esame, e potenziali rischi occupazionali di esposizione ad agenti cancerogeni per i polmoni.

MATERIALI E METODI

Popolazione di studio

Il programma di diagnosi precoce del cancro polmonare (Early Lung Cancer Detection, ELCD) ha applicato scansioni TC spirale a 4.401 lavoratori attivi o in pensione in tre centrali nucleari in Tennessee, Kentucky e Ohio tra il 2000 e il 2004. I lavoratori erano esposti in modo vario ad agenti cancerogeni per il polmone, tra cui uranio, plutonio, asbesto, nickel e berillio.¹⁷ Allo studio ha collaborato l'unione dei lavoratori dell'acciaio (ed i suoi predecessori, le unioni dei lavoratori della carta, dell'industria chimica e dell'energia internazionale).

I partecipanti erano stati precedentemente controllati con spirometria e radiografia del torace postero-anteriore e laterale. Se nella radiografia veniva evidenziata una massa polmonare, i partecipanti venivano mandati dallo specialista per la diagnosi. Le radiografie erano state fatte una media di 10,1 mesi (DS 7,0) prima dell'iniziale scansione TC.

Criteri di elezione della TC spirale

I lavoratori della centrale avevano indicazione della TC spirale se soddisfacevano i criteri di rischio (Tabella 1). Sette soggetti in cui la radiografia del torace aveva evidenziato presenza di massa polmonare non erano indicati per il programma ELCD. I Comitati Etici del Queens College e le Università associate di Oak Ridge hanno approvato lo studio. Tutti i partecipanti hanno firmato il proprio consenso informato.

Protocollo di scansione TC

L'apparecchio TC si trovava su un camion (General Electric HiSpeed DX/I; General Electric Medical Systems; Milwaukee, WI) ed era manovrato da un tecnico. Le scansioni TC sono state effettuate tramite una tecnica a bassa dose (120 kilovolt di picco, da 40 a 50 mA; algoritmo di ricostruzione ad alta frequenza). Le immagini sono state acquisite con un campo di 1,5 con collimazione di 7 mm ricostruito ad intervalli di 6 mm. Le prime 1.248 scansioni TC sono state interpretate da radiologi nelle comunità bersaglio, dopodiché tutte le TC sono state interpretate da radiologi toracici a New York City.

Tabella 1—Criteri di Elezione per la partecipazione al programma ELCD, 2000-2004

Partecipante Età, aa	Criteri
Qualsiasi	Cicatrice polmonare o pleurica correlata ad amianto/silicio, o positività alla proliferazione linfocitaria da berillio
45-49	Fumatore per oltre 20 anni e smesso meno di 15 anni prima; e/o lavoro al dipartimento di produzione energetica, alla manutenzione o in laboratorio per oltre 5 anni e inizio del lavoro oltre 20 anni prima
oltre 50	Fumatore per oltre 10 anni e smesso prima di 15 anni fa; e/o lavoro al dipartimento di produzione energetica, manutenzione o in laboratorio per oltre 5 anni

*Dal Center for the Biology of Natural Systems (Drs. Markowitz, Morabia and Ms. Manowitz), Queens College, City University of New York, Flushing, NY; Division of Pulmonary Medicine (Dr. A. Miller), Catholic Medical Center, Queens, NY; Department of Radiology (Drs. Sider and J. Miller), Beth Israel Medical Center, New York, NY; United Steelworkers (Ms. Kieding), Pittsburgh, PA.

Questo lavoro è stato realizzato principalmente al Queens College, City University of New York e supportato dall'United States Department of Energy (Ente statale per l'energia).

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

Manoscritto ricevuto il 22 novembre 2005; revisione accettata il 10 novembre 2006.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Steven B. Markowitz, MD, Queens College, Fourth Floor, 163-03 Horace Harding Expressway, Flushing, NY 11365; e-mail: smarkowitz@qc.cuny.edu

(CHEST 2007; 131:1028-1034)

Definizione di nodulo

Opacità con un rapporto lunghezza/larghezza < 3 erano considerati noduli, permettendo una differenziazione dai vasi sanguigni. Noduli polmonari con calcificazioni uniformi o ad anello erano considerati benigni. Noduli non calcificici con margini irregolari, a prescindere dal diametro sono stati considerati come sospetti. Noduli dal diametro ≥ 3 mm senza o con parziale calcificazione sono stati considerati indeterminati. Sono stati considerati noduli indeterminati anche aree di atelettasia, cicatrici, aree di infiammazione o raramente vasi sanguigni che non potevano chiaramente essere identificati come tali.

Strategie di scansione

La scansione iniziale era una TC di tutto il torace, a bassa dose. Soggetti con noduli da uno a nove sono stati sottoposti ad una dose di radiazioni standard a sezioni sottili dei noduli entro 6 settimane dalla scansione iniziale.

Scansioni d'intervallo erano eseguite se il follow-up delle 6 settimane confermava la presenza di uno o più noduli di natura indeterminata. Queste scansioni consistevano in radiazioni standard a sezioni sottili a livello dei noduli. Per noduli indeterminati ≥ 5 mm erano eseguite scansioni d'intervallo a 3, 6 e 12 mesi. Noduli di diametro tra 3 e 4,9 mm ricevevano scansioni a 6 mesi e 12 mesi. Le scansioni iniziali con più di 5 noduli erano seguite da una TC a basso dosaggio di radiazioni di tutto il torace dopo 6 mesi.

La scansione d'incidenza consisteva in una TC di tutto il torace a basso dosaggio a 18 mesi (intervallo da 15 a 21 mesi) dopo la scansione iniziale fatta ai partecipanti tra i 50 e i 79 anni senza una precedente neoplasia polmonare rilevata alla TC. Lo studio ELCD è ancora in corso e non tutti i partecipanti hanno effettuato la scansione d'incidenza.

Valutazione diagnostica

I soggetti con noduli sospetti o altri reperti TC significativi sono stati inviati allo specialista per la valutazione diagnostica. Abbiamo fatto delle raccomandazioni, ma non abbiamo diretto le indagini diagnostiche che sono state condotte dallo specialista. Il metodo seguito è simile a quello adottato nel Cornell Early Lung Cancer Action Project di Henscke e coll.² Sono stati ottenuti dati clinici e rilievi biopsici dai soggetti con noduli sospetti o indeterminati che avevano subito biopsia e/o intervento chirurgico. I reperti istologici sono stati rivalutati da una commissione di esperti dell'International Early Lung Cancer Action Program del Cornell Medical College.

Analisi dei dati e statistica

I dati provenienti dai questionari medici, dalle radiografie e dalle spirometrie sono stati associati con i dati raccolti particolarmente per il progetto ELCD. È stato considerato non fumatore un soggetto che ha fumato meno di 100 sigarette in tutta la sua vita. Era presente fibrosi da esposizione ad asbesto se la prima TC di screening mostrava le tipiche placche pleuriche e/o delle basi polmonari bilateralmente. L'analisi dei dati è stata effettuata tramite un software standard.

La performance della TC nel rilevare un tumore polmonare è stata stimata per la sua sensibilità, cioè la percentuale dei tumori rilevati dalla TC o i risultati dei test veri positivi diviso per la somma dei risultati veri positivi e di quelli falsi negativi; la specificità, cioè la percentuale dei noduli non maligni correttamente identificati dalla TC o i risultati veri negativi divisi per la somma dei risultati veri negativi e di quelli falsi positivi; e i valori predittivi, cioè la probabilità di neoplasia polmonare secondo la classificazione dei noduli. Il valore predittivo positivo è la percentuale delle osservazioni positive in pazienti con diagnosi di neoplasia polmonare. Il valore predittivo negativo è la percentuale dei valori negativi nei pazienti che non hanno tumore polmonare. La prevalenza di tumore polmonare tra la popolazione con noduli

sospetti o indeterminati, che era del 2,4%, è di notevole importanza per l'interpretazione dei valori predittivi.

La dimensione massima dei noduli è riportata dalla scansione che ha innescato l'iter diagnostico. La presenza di neoplasia è stata stabilita istologicamente. L'assenza di neoplasia polmonare è stata basata sulla negatività istologica o sulla non evoluzione di un nodulo sospetto o indeterminato dopo almeno 18 mesi fino a 24 mesi di follow-up. Una curva caratteristica operatore-ricevente è stata tracciata come grafico di sensibilità vs proporzioni false positive, in cui ogni punto rappresenta un valore soglia per positività della scansione TC in base al diametro del nodulo. È stata anche calcolata l'area sotto la curva.

RISULTATI

La Tabella 2 fornisce i dati demografici e i fattori di rischio della popolazione di studio.

Rilevamento di tumore polmonare

Abbiamo rilevato 33 neoplasie polmonari primarie che si sono presentate come noduli parenchimali. Tre soggetti avevano un carcinoma a piccole cellule; tutti di estensione limitata. Dei 30 casi rimanenti, 19 (il 63,3% di tutti i tumori polmonari non a piccole cellule) erano allo stadio I (inclusi 11 casi a stadio Ia e 8 a stadio Ib), 5 casi (il 16,7% di tutti i tumori polmonari non a piccole cellule) erano allo stadio II e i rimanenti 6 casi erano allo stadio III o IV. I casi di adenocarcinoma (n = 12) e carcinoma a cellule squamose (n = 13) erano di numero quasi uguale.

Tabella 2—Dati demografici e fattori di rischio per tumore polmonare nella popolazione di studio, programma ELCD 2000-2004

Fattori	N.	%
Partecipanti	4.401	
Età, aa	60,6 (45-89)*	
Sesso		
Maschio	3.864	87,8
Femmina	537	12,2
Razza		
Bianca	3.739	92,1
Altre	662	7,9
Indice pacchetti-anno (tra i fumatori)	30,6†	
Status di fumatore		
Mai	1.565	35,9
Fumatore	643	14,8
Ex-fumatore	2.147	49,3
Periodo in cui si è smesso di fumare (per ex fumatori), aa‡		
1-9	380	18,0
10-19	487	23,1
≥ 20	1.240	58,9
Fattori di rischio professionali		
Produzione o manutenzione	3.308	79,9
Patologia non maligna correlata ad amianto	489	11,1
Sensibilità al berillio	85	1,9

*Mediana(intervallo).

†Mediana.

‡Variabile mancante per 40 soggetti.

La maggior parte dei tumori rilevati (29 su 33) erano ≥ 10 mm al momento dell'inizio degli accertamenti. La grandezza dei 4 casi rimanenti era di 7 mm ($n = 1$), 8 mm ($n = 2$) e 9 mm ($n = 1$). Quasi la metà dei casi (16 su 33, il 48,5%) dei tumori polmonari era ≥ 20 mm al momento del rilevamento.

La maggior parte dei tumori polmonari (29 su 33, l'87,9%) è stata rilevata durante la prima scansione ($n = 19$) o durante la scansione d'incidenza ($n = 10$). La distribuzione degli stadi rilevati durante la prima scansione o durante la scansione d'incidenza era simile. Quattro dei 33 casi (12,1%) sono stati rilevati grazie alla crescita dei noduli osservati nelle scansioni d'intervallo; tutti i 4 casi erano allo stadio I.

Follow-up dei noduli indeterminati identificati alla prima scansione TC

La scansione TC iniziale (inclusa la scansione in follow-up dopo 6 settimane) ha identificato 1.535 noduli indeterminati tra 982 dei 4401 partecipanti allo studio (22,3%). Abbiamo ristretto l'analisi seguente ai noduli che sono stati rilevati durante la scansione iniziale prima del 1 marzo 2003, per permettere il completamento di un minimo di 18 mesi di follow-up per i 764 soggetti a cui sono stati riscontrati uno o più noduli indeterminati. Il follow-up è stato completato per il 95,2% ($n = 728$) di questi soggetti. 609 soggetti (80%) sono stati sottoposti ad una scansione TC d'incidenza del torace in toto a basso dosaggio dopo 18 mesi. Abbiamo contattato i rimanenti 155 soggetti che non avevano effettuato la scansione d'incidenza dopo 18 mesi. Non siamo stati in grado di contattare 36 dei 764 partecipanti (4,7%) con noduli indeterminati al primo esame.

Solo 3 su 728 contattati (0,41%) con uno o più noduli indeterminati al primo esame ha avuto diagnosi di neoplasia polmonare nei seguenti 12 mesi. Questi tumori si sono verificati nei noduli che sono stati individuati alla prima TC. Tutti i 3 noduli erano > 5 mm di grandezza alla prima scansione. Tutti i 3 casi rilevati durante il follow-up di 12 mesi sono stati individuati durante le scansioni a 3 mesi o a 6 mesi. Tutti i 3 casi erano allo stadio I alla diagnosi.

Follow-up dei noduli polmonari sospetti di malignità

102 pazienti su 4.401 (2,3%) ha avuto un nodulo sospetto in una delle scansioni fino al 1 marzo 2004. La percentuale media dei noduli sospetti a una qualsiasi delle scansioni (iniziale, d'intervallo o d'incidenza) era dell'1,2% per 100 scansioni.

33 di questi 102 noduli sospetti (un terzo) sono stati diagnosticati come tumore polmonare primario. 20 pazienti con noduli sospetti sono stati sottoposti a biopsia chirurgica che ha mostrato patologia benigna. In 5 pazienti con noduli sospetti, è stato diagnosticato un tumore metastatizzato da un altro sito

primario. 3 pazienti sono morti prima del follow-up (nessuno per la neoplasia polmonare).

C'erano 41 soggetti rimanenti con noduli sospetto. Una tomografia ad emissione di positroni (PET) è risultata negativa in 15 pazienti, e i rimanenti 26 pazienti sono stati monitorati dai loro specialisti. Abbiamo monitorato questi 41 soggetti per una media di 46,5 mesi (minimo, 24 mesi; 31 su 41 pazienti [76%], > 36 mesi). Abbiamo contattato con successo 38 dei 41 pazienti; a nessuno di questi è stata fatta diagnosi di tumore polmonare.

Sensibilità, specificità e valori predittivi

Per valutare le caratteristiche del test di screening abbiamo realizzato un follow-up virtualmente completo (95,2%) a 18 mesi del gruppo di partecipanti che hanno completato una scansione iniziale prima del 1 marzo 2003. Questo gruppo includeva 807 partecipanti a cui era stato riscontrato almeno un nodulo indeterminato ($n = 764$) o sospetto ($n = 43$) alla prima TC. Questo follow-up permette l'analisi dell'entità a cui noduli indeterminati o sospetti erano conseguentemente scoperti essere maligni.

La Tabella 3 fornisce la sensibilità, la specificità ed i valori predittivi per il sospetto di noduli, i valori soglia per la grandezza dei noduli e una combinazione di sospetta morfologia e grandezza dei noduli. Questa analisi è ristretta agli 807 partecipanti sovracitati. La morfologia dei noduli sospetti ha fornito la più alta combinazione di sensibilità (84,2%) e di specificità (96,6%), che non migliora se combinata con i valori soglia della grandezza dei noduli. 3 su 19 tumori in questo sottogruppo non sono stati designati come noduli sospetti dai radiologi (falsi negativi). Solo 27 su 788 soggetti senza tumore polmonare sono stati designati come noduli di sospetta morfologia (falsi positivi). Quasi due su cinque noduli etichettati come sospetti sono risultati maligni (valore predittivo positivo del 37,2%). Tra i noduli che il radiologo aveva etichettato come indeterminati (cioè non sospetti), il tumore polmonare era presente solo in 3 su 764 (valore predittivo negativo del 99,6%). Usando soltanto il valore soglia dell'ampiezza dei noduli ≥ 7 mm senza considerare la morfologia sospetta, la sensibilità aumentava al 94,7% ma la specificità diminuiva fino al 62,7%.

La Figura 1 mostra la relazione tra la sensibilità e la specificità per diverse soglie di grandezza dei noduli in una curva caratteristica operatore-ricevente. I risultati sono presentati separatamente per i noduli sospetti e per tutti i noduli, inclusi i sospetti e gli indeterminati. L'area sotto la curva limitata ai noduli sospetti è di 0,905 [intervallo di confidenza (IC) del 95% da 0,89 a 0,92] e per tutti i noduli (sospetti e indeterminati) è di 0,840 (IC del 95%, da 0,82 a 0,86).

Tabella 3—Sensibilità, specificità e valori predittivi per sospetto di nodulo e grandezza del nodulo, programma ELCD, 2000-2004*

Reperto alla TC iniziale	Sensibilità, %	Specificità, %	Valore predittivo positivo, %	Valore predittivo negativo, %
Nodulo sospetto	84,2	96,6	37,2	99,6
Diametro del nodulo, mm				
≥ 7	94,7	62,7	5,8	99,8
≥ 10	84,2	84,0	11,3	99,6
≥ 15	63,2	93,8	19,7	99,1
≥ 20	52,6	96,4	26,3	98,8
Nodulo sospetto e diametro del nodulo, mm				
≥ 7	84,2	96,8	39,0	99,6
≥ 10	79,0	97,0	38,5	99,5
≥ 15	57,9	98,1	42,3	99,0

*C'erano 764 noduli indeterminati e 43 noduli sospetti alla prima TC e alla scansione ad alta definizione dopo 6 settimane per follow-up. La probabilità di avere un tumore polmonare (la prevalenza di tumore polmonare nella popolazione controllata) era $807 \div 19 = 2,4\%$.

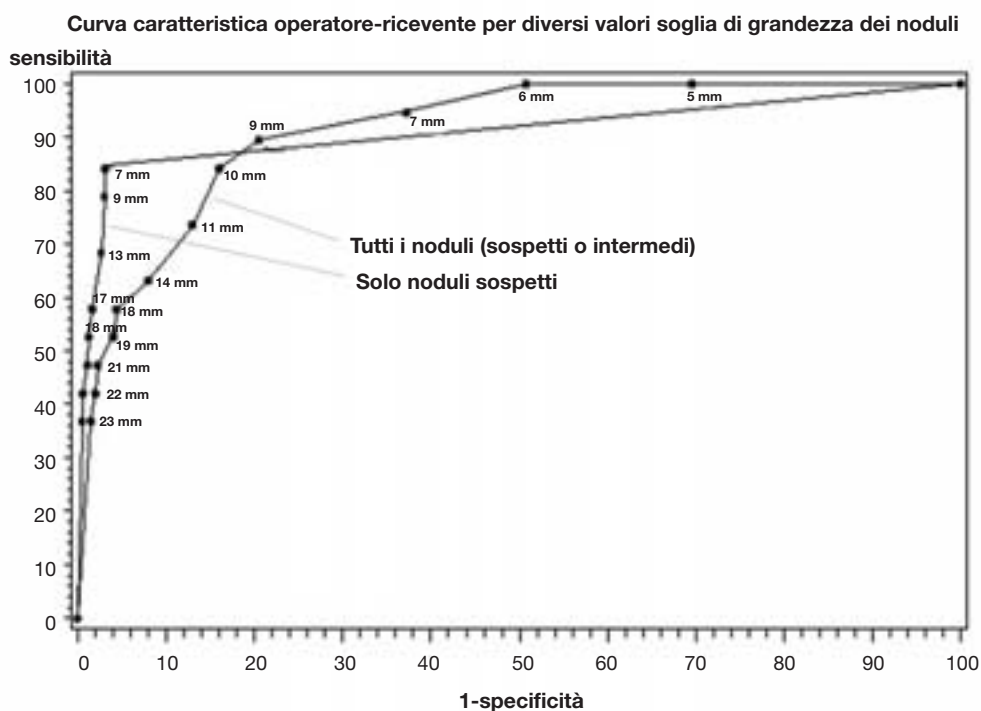


FIGURA 1. Curva caratteristica operatore-ricevente: sensibilità e specificità per i noduli sospetti vs tutti i noduli.

DISCUSSIONE

Questo studio fornisce la prova che una scansione TC spirale a basso dosaggio può rilevare un tumore polmonare precocemente in una popolazione a vario rischio di sviluppare la neoplasia (inclusi soggetti con età < 50 anni, non fumatori ed ex-fumatori che hanno smesso oltre 10 anni prima) e avente accesso a cure mediche nelle aree non metropolitane degli USA. La maggior parte (80%, n = 24) dei tumori polmonari non a piccole cellule erano allo stadio I o II, e tutti i tre i tumori a piccole cellule erano di estensione limitata. Questa distribuzione è tra gli intervalli riportati in altri studi.¹⁻⁶

L'ottimizzazione del follow-up TC dei noduli indeterminati è importante per ridurre i costi, l'ansia e l'esposizione alle radiazioni. In base al follow-up di 18 mesi virtualmente completo, abbiamo visto che il riscontro di neoplasia polmonare alle scansioni di intervallo dopo 3, 6 o 12 mesi era molto limitato. Quasi il 90% di tutti i tumori polmonari sono stati rilevati alla prima scansione o a quella d'incidenza. Perciò nella popolazione di studio, l'eliminazione di tutte le scansioni d'intervallo porterebbe ad una diminuzione solo del 10% di tutti i riscontri di tumore. Siccome nessuno dei tumori polmonari rilevati durante le scansioni di intervallo era ≤ 5 mm, l'elimina-

zione delle scansioni d'intervallo di questi noduli non avrebbe impatto sulla rilevazione della neoplasia. Tale cambiamento nel protocollo sarebbe consequenziale, visto che il 51% dei partecipanti (387 su 764 totali) con noduli indeterminati alla prima TC aveva noduli con diametro ≤ 5 mm. Da notare che tutti i 4 tumori rilevati nelle scansioni d'intervallo erano al I stadio. In assenza di scansioni d'intervallo, una conseguente TC d'incidenza avrebbe rilevato queste neoplasie. Altri studi^{2,4} hanno avuto risultati simili rispetto al destino dei noduli ≤ 5 mm. Questi dati supportano le raccomandazioni di Henscke e coll.¹² e di McMahon e coll.,¹³ i quali sostengono che il follow-up dei noduli indeterminati ≤ 5 mm può essere ristretto ad una TC annuale.

La maggiore preoccupazione per le scansioni TC nel cancro polmonare è la presenza di falsi positivi. Tutti gli studi¹⁻⁶ finora hanno riscontrato un'alta percentuale di noduli indeterminati (dal 19% al 51%) alla prima scansione. La positività del test può essere definita diversamente secondo il grado di sospetto (sospetto vs indeterminato), la grandezza del nodulo, la crescita del nodulo o altre caratteristiche del nodulo. Lo scopo è di massimizzare la proporzione dei tumori polmonari rilevati (alta sensibilità) e nel contempo di minimizzare il danno ai soggetti con lesioni benigne (alta specificità).

La letteratura medica non usa variabilmente il termine *test positivo* (e, in concomitanza, *false positivo*) riferendosi ai noduli indeterminati di bassa potenzialità maligna o, in alternativa, a noduli con reale sospetto clinico che richiedono una scansione PET, biopsia o altre indagini scrupolose. L'aggregazione di questi due tipi di test positivi oscura le promesse e i problemi delle scansioni TC per la diagnosi precoce di neoplasia polmonare. Mentre è vero che sia i noduli indeterminati che quelli sospetti rappresentano test positivi, la loro separazione è comunque importante, perché questi si verificano in proporzioni diverse, hanno una variabilmente alta probabilità di essere maligni e richiedono differenti protocolli di follow-up.

I nostri risultati suggeriscono che i noduli indeterminati possono essere gestiti con minimo danno e con minima spesa. È improbabile che i noduli indeterminati ≤ 5 mm siano maligni, quindi essi possono aspettare di essere rivalutati durante la scansione d'incidenza. I noduli indeterminati > 5 mm possono essere sottoposti a una scansione di intervallo a 6 mesi, limitando i rischi e i costi. Per ridurre l'ansia, i pazienti possono essere informati della bassa probabilità che tali noduli possano essere maligni.

I noduli sospetti rappresentano il tipo più importante di positività del test. Tramite questa variabile abbiamo raggiunto l'84% di sensibilità e il 97% di specificità. In termini di persone, tra il sottogruppo che ha completato il follow-up a 18 mesi, la designa-

zione di noduli sospetti è risultata nel riscontro di 16 su 19 tumori polmonari, ma ha assegnato 37 su 788 soggetti testati senza tumore polmonare a ulteriori test per lesioni benigne. In totale, un quinto dei partecipanti con lesioni sospette ma alla fine benigne è stato sottoposto a biopsia. L'aumento dell'uso della PET negli ultimi 12 mesi nelle comunità di studio ha portato a meno interventi invasivi per patologia benigna. Ulteriore esperienza con la PET dopo la TC spirale ridurrà ulteriormente il numero di biopsie.⁴ Ciononostante, qualche falso positivo è inevitabile, in quanto una PET positiva e una crescita del nodulo può essere associata a stati infiammatori.^{18,19} Inoltre, è un problema il riscontro di PET false negative di noduli < 10 mm.¹⁹

La determinazione di sospetto da parte del radiologo aumenta l'accuratezza del test. Non bisogna sorprendersi se questo è più determinante della grandezza del nodulo da sola. Da notare che persino la parte più bassa dell'IC del 95% dell'area sotto la curva solo per i noduli sospetti (0,89) è risultata più alta della parte più alta dell'IC del 95% dell'area sotto la curva di tutti i noduli (0,86), indicando un miglioramento sostanziale. La differenza tra le due aree non può essere formalmente testata, perché queste non sono indipendenti. Comunque, questo approccio quantifica l'entità a cui il giudizio del radiologo massimizza l'equilibrio tra il riscontare più tumori maligni polmonari possibile minimizzando il potenziale danno ai soggetti senza malignità. Il giudizio del radiologo è soggettivo ma è critico nel processo di screening.

Bisogna avere cautela riguardo alla rilevanza dei nostri dati per gli altri studi. I valori predittivi variano secondo la prevalenza della malattia. Nel nostro studio vi era una prevalenza del 2,4% di tumore polmonare nella popolazione con noduli sospetti o indeterminati. In altre popolazioni con differente prevalenza di neoplasia polmonare si avranno valori predittivi diversi, anche se si ha la stessa sensibilità e specificità.

Lo studio aveva numerose importanti limitazioni. Primo, abbiamo utilizzato un apparecchio TC a singolo strato che fornisce sezioni di 7 mm, che era la norma nell'anno in cui lo studio è iniziato, ed è confrontabile con quella usata nel progetto ELCD di Henscke e coll.² e nel trial italiano di TC spirale.⁴ Le TC a singolo strato da allora sono state progressivamente sostituite dalle TC multistrato, le quali hanno rilevato un numero maggiore di noduli indeterminati.^{3,6,12} Tali TC multistrato rilevano più noduli insieme ad un concomitante aumento della sensibilità e ad una diminuzione della specificità nel riscontro di neoplasia. Il nostro dato di una sensibilità dell'84,2% tramite una TC a singolo strato fornisce una base accettabile da cui le TC multistrato possono partire per migliorare questi valori. Non sono ancora disponibili dati riguardo al follow-up tramite TC multistrato.

Secondo, non abbiamo studiato il problema della variabilità interosservatore perché la maggior parte delle TC sono state lette da un singolo radiologo. Terzo, non abbiamo quantificato l'estensione in cui i noduli erano visti in modo retrospettivo alla TC iniziale quando queste scansioni erano riviste al momento della TC d'incidenza dopo 18 mesi. Perciò la prevalenza dei noduli riportata è più bassa di quella in altri studi, dove venivano aggiunti i noduli visti retrospettivamente al numero totale dei noduli presenti. Comunque, i noduli visti successivamente forniscono informazioni sulla frequenza dei noduli e sulle limitazioni della lettura radiologica, ma non sono utili nel prendere una decisione al momento della prima TC se un nodulo richiede un follow-up o se porta alla diagnosi di neoplasia polmonare.

Gli studi sullo screening con TC completati ad oggi variano in aspetti importanti. Abbiamo trovato numeri uguali nell'adenocarcinoma e negli squamosi tra i tumori rilevati con TC, mentre la maggioranza degli altri studi²⁻⁶ ha rilevato un chiaro predominio di adenocarcinomi. La grandezza media dei noduli maligni nel nostro studio è di 20,9 mm (con solo il 12% delle lesioni < 10 mm), che è leggermente più alta di quella di altri studi.³⁻⁶ Tre quarti dei tumori maligni polmonari trovati nello studio del National Cancer Institute⁵ era ≥ 10 mm. Invece, nello studio di Cornell,² il 56% dei tumori rilevati alla TC era ≤ 10 mm alla diagnosi. La ragione delle differenze tra gli studi non è chiara ma non si spiega con il rapporto TC iniziale/TC d'incidenza e/o la crescita del cancro.

Abbiamo trovato proporzioni molto simili di tumore polmonare alla scansione iniziale e d'incidenza (rispettivamente 4,3 e 4,9 per 1.000 partecipanti). Lo studio italiano⁴ ha simili riscontri, anche se con più alte proporzioni di rilievo di tumore. Al contrario, lo studio della Mayo Clinic³ ha trovato rispettivamente 13,8 e 1,4 tumori per 1.000 partecipanti nelle scansioni iniziali e d'incidenza. I nostri stadi e quelli dello studio italiano⁴ contraddicono il criterio convenzionale, il quale predice che la prima TC rileverà una più alta proporzione di tumori polmonari rispetto alla successiva scansione d'incidenza. Tutto ciò suggerisce che il numero dei tumori rilevati all'inizio e a lenta crescita possa essere basso.

Per concludere, i nostri dati supportano tre modi per mitigare il problema del grande numero di noduli indeterminati rilevati alla TC e il problema dei noduli sospetti falsi positivi, e cioè: 1) un limitato follow-up per i noduli indeterminati (una singola scansione a 6 mesi); 2) alta specificità associata con la determinazione della morfologia di nodulo sospetto da parte del radiologo; 3) utilizzo della PET come ausilio nell'identificazione dei reperti TC falsi positivi, tenendo presente le limitazioni delle scansioni PET, specialmente per i noduli < 10 mm di diametro.^{18,19}

RINGRAZIAMENTI: Ringraziamo M. Griffon per l'assistenza nella categorizzazione dei rischi espositivi professionali; L. Brannon come tecnico TC; Mike Church e Gerold W. Wilken per il trasporto dell'unità mobile TC; P. Cooney per il disegno e la revisione del database; e J. Stuckey, R. Melendez, H. Athanasiou e F. Feeley per il loro lavoro nella gestione dei pazienti e nella comunicazione con essi e nell'inserimento e correzione dei dati; e gli esperti del programma internazionale Early Lung Cancer Action per la revisione dei vetrini patologici.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351:1242-1245
- 2 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354:99-105
- 3 Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:508-513
- 4 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362:593-597
- 5 Gohagan J, Marcus P, Fagerstrom R, et al. Baseline findings of a randomized feasibility trial of lung cancer screening with spiral CT scan vs chest radiograph: the Lung Screening Study of the National Cancer Institute. *Chest* 2004; 126:114-121
- 6 McWilliams A, Mayo J, MacDonald S, et al. Lung cancer screening: a different paradigm. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1167-1173
- 7 Swensen SJ, Hartman TE, Midthun DE, et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic Experience. *Radiology* 2003; 226:756-761
- 8 Aberle DR, Gamsu G, Henschke CI, et al. A consensus statement of the Society of Thoracic Radiology. *J Thorac Imag* 2006; 16:65-68.
- 9 Ost D, Fein ALM, Feinsilver SH. The solitary pulmonary nodule. *N Engl J Med* 2003; 348:2535-2542
- 10 Tan BB, Flaherty KR, Kazerooni EA, et al. The solitary pulmonary nodule. *Chest* 2003; 123:89S-96S
- 11 Benjamin MS, Drucker EA, McCloud TC, et al. Small pulmonary nodules: detection at chest CT and outcome. *Radiology* 2003; 226:489-493
- 12 Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, et al. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology* 2004; 231:164-168
- 13 MacMahon H, Austin JHM, Gamsu G, et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395-398
- 14 Midthun DE, Swensen SJ, Jett JR, et al. Evaluation of nodules detected by screening for lung cancer with low dose spiral computed tomography [abstract]. *Lung Cancer* 2003; 41(suppl 2):S40
- 15 Takashima S, Sone S, Li F, et al. Small solitary pulmonary nodules (≤ 1 cm) detected at population-based CT screening for lung cancer: reliable high-resolution CT features of benign lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180:955-964
- 16 Erasmus JJ, Conolly JE, McAdams P, et al. Solitary pulmonary nodules: part I; Morphologic evaluation for differentiation of benign and malignant lesions. *Radiographics* 2000; 20:43-58
- 17 National Toxicology Program. Report on carcinogens, 10th ed. Washington, DC: Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 2002
- 18 Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285:914-924
- 19 Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Lung cancer screening experience: a retrospective review of PET in 22 non-small cell lung carcinomas detected on screening chest CT in a high-risk population. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:126-131