

## Alterazioni evidenziate alla radiografia del torace in soggetti inseriti in una indagine di screening per cancro\*

Paul F. Pinsky, PhD; Matthew Freedman, MD; Paul Kvale, MD, FCCP;  
Martin Oken, MD; Neal Caporaso, MD; John Gohagan, PhD

**Premessa:** Le radiografie del torace (RXT) sono comunemente eseguite per motivi diagnostici e per altri scopi. La letteratura esistente sia sulla prevalenza delle varie alterazioni evidenziate sulle RXT nella popolazione generale che sui rischi correlati con queste alterazioni è scarsa.

**Metodi:** Abbiamo effettuato un follow-up di più di 70.000 soggetti di sesso maschile e femminile che sono stati arruolati nell'Indagine di Screening del Cancro Prostatico, Polmonare, Colon - Rettale e Ovarico. Tutti i soggetti hanno eseguito quattro RXT annuali in proiezione postero-anteriore per l'identificazione precoce del cancro del polmone. I radiologi hanno evidenziato sia alterazioni non correlate con il cancro che noduli/masse che risultavano sospette per cancro polmonare. I soggetti sono stati sottoposti ad un follow-up riguardante la mortalità e l'incidenza per cancro.

**Risultati:** Le anomalie che non erano sospette per il cancro polmonare sono state osservate nel 35% dei soggetti esaminati rispetto all'8% di quelli in cui le alterazioni erano sospette. Le più comuni alterazioni evidenziate non correlate con il cancro erano granulomi (10,7% degli esami eseguiti), lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare (8,2% degli esami eseguiti), lesioni dei tessuti molli/ossa (5,5% degli esami eseguiti), alterazioni cardiache (4,4% degli esami eseguiti), fibrosi pleurica (36% degli esami eseguiti) e BPCO/enfisema (2,5% degli esami eseguiti). La maggioranza delle alterazioni non correlate al cancro sono risultate prevalenti in soggetti di sesso maschile, in soggetti anziani e fumatori. Considerando età, fumo ed altri fattori, lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare erano associate in maniera significativa con un aumentato rischio di cancro polmonare con un rapporto di rischio (HR) di 2,0, mentre anomalie cardiache (HR, 2,1), lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare (HR, 1,4), BPCO (HR, 1,7) e versamenti pleurici (HR, 2,3) erano associati in maniera significativa con un incremento della mortalità complessiva (cioè quella non correlata al cancro).

**Conclusioni:** Le anomalie non sospette per cancro polmonare sono comuni in una popolazione sottoposta ad una indagine di screening. Alcune di queste alterazioni sono associate con un aumentato rischio di cancro e/o con una mortalità complessiva.

(*CHEST Edizione Italiana 2006; 4:19-24*)

**Parole chiave:** radiografia del torace; BPCO; cancro polmonare; mortalità; fibrosi polmonare; screening

**Abbreviazioni:** AN = anormale e non sospetto per cancro; AS = anormale e sospetto per cancro; IC = intervallo di confidenza; RXT = radiografia del torace; HR = rapporto di rischio; OR = rapporto di probabilità

\*Dalle Divisions of Cancer Prevention (Drs. Pinsky and Gohagan) e Cancer Epidemiology and Genetics (Dr. Caporaso), National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD; Lombardi Cancer Center (Dr. Freedman), Georgetown University Medical Center, Washington, DC; Josephine Ford Cancer Center (Dr. Kvale), Henry Ford Health System, Detroit, MI; e Hubert Humphrey Cancer Center (Dr. Oken), North Memorial Hospital, Minneapolis, MN.

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non esistono importanti conflitti di interesse con compagnie/organizzazioni i cui prodotti o servizi devono essere discussi in questo articolo.

Manoscritto ricevuto il 21 febbraio 2006; revisione accettata il 21 aprile 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](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: Paul F. Pinsky, PhD, 6130 Executive Blvd, EPN 3064, Bethesda, MD 20892; e-mail: [pp4f@nih.gov](mailto:pp4f@nih.gov)

(*CHEST 2006; 130:688-693*)

**L**e radiografie del torace (RXT) a scopo diagnostico sono comunemente eseguite in pazienti con una varietà di sintomi e condizioni. Nonostante una RXT non sia regolarmente raccomandata per lo screening del cancro polmonare, due studi di screening sul cancro del polmone sono attualmente in corso negli Stati Uniti, il Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial<sup>1</sup> e il National Lung Screening Trial.<sup>2</sup> Le RXT sono utilizzate anche nello screening della tubercolosi, in altre malattie in popolazioni selezionate e per la sorveglianza di lavoratori a rischio per malattie respiratorie occupazionali.<sup>3,4</sup>

Molte alterazioni sono potenzialmente evidenziate alla RXT. Lo scopo di questa analisi è quello di descrivere le alterazioni evidenziate sulle RXT in una popolazione numerosa di soggetti di sesso maschile e femminile arruolati in una indagine di screening per il cancro. È stata posta una particolare attenzione nei confronti di alterazioni diverse da quelle sospette per cancro polmonare come BPCO/enfisema, anomalie cardiache, lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare, granulomi, versamenti pleurici e fibrosi pleurica. La letteratura riguardante la prevalenza ed il rischio associato con queste alterazioni, specialmente negli Stati Uniti, è scarsa. In questo articolo, descriviamo la prevalenza e la persistenza nel tempo di queste alterazioni, esaminiamo la loro relazione con l'età, il sesso e con il fumo ed analizziamo l'incidenza di cancro polmonare e la mortalità complessiva ad esse associate.

## MATERIALI E METODI

L'indagine di screening, multicentrica e randomizzata, sul cancro prostatico, polmonare, colon-rettale ed ovarico è stata disegnata con lo scopo di valutare l'efficacia dello screening in quattro tipi di cancro in persone dai 55 ai 74 anni di età in condizioni basali.<sup>5</sup> La randomizzazione nel braccio di screening o di controllo è avvenuta tra il Novembre 1993 ed il Luglio 2001 con almeno 155.000 persone randomizzate. Lo screening è stato effettuato in 10 centri situati nelle seguenti città: Birmingham, AL; St. Louis, MO; Detroit MI; Pittsburgh, PA; Washington, DC; Honolulu, HI, Marshfield, WI; Denver, CO; Salt Lake City, UT; e Minneapolis, MN. Il braccio dei soggetti appartenenti allo screening ha effettuato RXT in proiezione postero-anteriore in condizioni basali e successivamente ogni anno per 3 anni; a cominciare con i soggetti randomizzati nel 1996, i non-fumatori hanno effettuato soltanto due controlli successivamente alla valutazione basale. I soggetti con anamnesi positiva per cancro prostatico, polmonare, ovarico o colon-rettale sono stati esclusi dallo studio. Al momento della randomizzazione i soggetti hanno compilato un questionario autosomministrato riguardante i propri dati demografici e medici.

I segni evidenziati alla RXT sono stati interpretati nella maniera seguente: anormale e sospetto per cancro (AS); anormale e non sospetto per cancro (AN); negativo; inadeguato. Ogni RXT è stata interpretata in maniera isolata senza conoscere o rivedere i risultati dello screening precedente e senza conoscere l'età dei soggetti, lo stato di fumatore e le altre caratteristiche. Il riscontro

di un nodulo, una massa o altra specifica alterazione (es. linfonodi ilo-mediastinici) è stato interpretato come AS. I radiologi hanno identificato anche altre alterazioni, incluse le seguenti sette, riportate in maniera specifica nella scheda di screening: granuloma; lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare/aree di honey-combing; anomalie cardiache; BPCO/enfisema; lesioni dei tessuti molli/ossa; fibrosi pleurica; versamento pleurico. Le altre alterazioni non correlate con il cancro potevano essere riportate con il termine di "altro, specificare". In assenza di un quadro di AS, il riscontro di una di queste anomalie non correlate con il cancro è stato considerato come quadro di AN; diversamente, il risultato dell'esame è stato considerato negativo. Per i soggetti con un quadro di AN i radiologi hanno indicato se era raccomandata una valutazione clinica. Il controllo di qualità è stato effettuato sia attraverso controlli periodici delle apparecchiature radiografiche e di tecnici radiologi che attraverso la rilettura di un campione (approssimativamente il 4%) degli esami da parte di un radiologo diverso dal precedente.

Ai soggetti appartenenti al protocollo venivano inviate delle schede di aggiornamento che indagavano la diagnosi di cancro. Inoltre, i risultati positivi dello screening (es. quadro AS) venivano utilizzati come riferimento per le procedure diagnostiche e per la diagnosi di cancro. La presenza di cancro polmonare veniva confermata attraverso una revisione della cartella clinica. Le morti sospette venivano indagate attraverso varie modalità (es. informazioni provenienti da familiari, ricerche locali, dati provenienti dai registri nazionali di morte) e confermate dai certificati di morte. Tutti i soggetti con almeno una RXT di screening adeguata effettuata a partire dal 31 Dicembre 2002 venivano inclusi in questa analisi.

## Analisi statistica

Abbiamo eseguito una regressione logistica multipla per valutare la relazione tra sesso, età, fumo e storia medica specifica (nei casi in cui appariva rilevante) con la prevalenza di diverse anomalie maggiori, dove per prevalenza si intende la presenza di almeno un esame eseguito per la condizione riportata. I modelli di rischio proporzionale multivariato secondo il metodo Cox venivano utilizzati per valutare l'associazione tra i reperti riscontrati e la conseguente incidenza di cancro polmonare e la mortalità non correlata al cancro.<sup>6</sup> In maniera più specifica, abbiamo preso come modello il rischio di incidenza e mortalità in funzione delle alterazioni riscontrate in occasione dell'ultima valutazione di screening; in questo modo i reperti riscontrati risultavano covariate modificabili nel tempo. Le seguenti covariate di base erano incluse in ogni modello: età; sesso; storia di enfisema; fumatore (attuale, ex fumatore, non fumatore); ed il (log.) numero di pacchetti-anno. I modelli di mortalità comprendevano anche la storia di patologia cardiaca, diabete, ipertensione ed ictus. Per evitare una possibile confusione con l'effetto di un quadro positivo (AS) allo screening, i soggetti erano esclusi al loro primo riscontro di un quadro di AS per l'analisi dell'incidenza di cancro polmonare. I modelli includevano variabili di indicazione separata per le differenti alterazioni maggiori nel gruppo AN, in maniera tale che l'HR per ogni anomalie era calcolato attraverso il rischio di cancro (o di morte) nei soggetti con quella anomalie rispetto a quelli senza tale anomalie, controllando per tutte le altre anomalie e per le covariate di base. Inoltre, abbiamo anche costruito dei modelli che utilizzavano una singola variabile di indicazione di un quadro AN o di un quadro diverso da AN. Il periodo di tempo di osservazione andava dalla prima valutazione di screening a 3 anni dopo l'ultima osservazione o alla data del 31 Dicembre 2002 per coloro che erano stati randomizzati prima.

Abbiamo analizzato la persistenza delle alterazioni nel tempo calcolando i coefficienti di correlazione negli stessi soggetti

**Tabella 1—Caratteristiche della Popolazione\***

Caratteristiche	Maschi (n = 35.660)	Femmine (n = 34.942)
Età 55-64 anni, %	64	64
Bianco non-ispánico, %	86	86
Storia familiare di cancro polmonare, %	10	11
Storia di BPCO/enfisema, %	3,4	2,3
Non-fumatore, %	37	56
Ex-fumatore, %	51	34
Fumatore attuale, %	12	10
RXT, N. medio	3,5	3,2

\*St = Storia.

per ogni tipo di anormalità. Le correlazioni sono state calcolate separatamente per coppie di valutazioni con lo stesso radiologo e per coppie di valutazione con radiologi diversi. Una correlazione di 0 indica che un riscontro passato di una determinata condizione non predice quello futuro; una correlazione perfetta di 1 indica che ogni soggetto ha quella determinata condizione in occasione di tutte le visite o di nessuna. Il coefficiente k di accordo tra lettori è stato calcolato per ogni alterazione utilizzando approssimativamente 8.000 valutazioni che erano state riviste come parte di un possibile controllo di qualità.

## RISULTATI

La Tabella 1 riporta i dati demografici della popolazione. Un totale di 236.183 RXT sono state eseguite in 70.602 soggetti (numero medio di valutazioni per soggetto, 3,3). Nel complesso, 300 radiologi diversi hanno effettuato le valutazioni; comunque, il

**Tabella 2—Risultati delle alterazioni di tipo AN\***

Alterazioni	Risultati, %
Granuloma	29,1
Lesione cicatriziale/fibrosi polmonare	21,9
Anormalità cardiache	12,1
BPCO/enfisema	6,5
Lesioni dei tessuti molli/ossa	15,4
Fibrosi pleurica	9,7
Versamento pleurico	0,5
Altre condizioni specifiche	
Chirurgia/Sternotomia†	3,2
Pacemaker	0,7
Aorta ectasica/prominente/tortuosa	4,1
Noduli calcifici	2,3
Trapianti di by-pass di arterie coronarie	2,0
Ernia iatale	1,7
Diaframma sollevato	1,7
Scoliosi	2,2
Impianto mammario/mastectomia	0,8
Atelectasia	0,8
Nessuno dei precedenti	9,0

\*I soggetti possono avere più di una alterazione.

†Clips chirurgiche, modificazioni chirurgiche, sternotomia, suture dello sterno/clips.

99% delle valutazioni è stato effettuato da 114 radiologi, ognuno dei quali ha letto un numero di esami  $\geq 100$ . Di tutte le valutazioni, il 34,5% aveva un quadro di AN (8% erano AS ed i rimanenti negativi). Durante lo studio annuale, la percentuale di quadri di AN era del 32%, 34%, 35% e 38% negli anni da 0 a 3 rispettivamente. Un totale del 32% di valutazioni nelle donne e del 37% negli uomini corrispondeva ad un quadro di AN.

La Tabella 2 evidenzia i risultati delle valutazioni con quadro di AN. La più comune alterazione era rappresentata dal granuloma (29%), seguito dalle lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare (22%) e lesioni dei tessuti molli/ossa (15%). Di tutte le valutazioni, il granuloma è stato evidenziato nel 10,7% degli esami eseguiti, le lesioni cicatriziali nell'8,2% e le lesioni dei tessuti molli/ossa nel 5,5% (Tabella 3). Un totale del 17,5%, 16,8% e 11,4% dei soggetti avevano rispettivamente granuloma, lesioni cicatriziali e lesioni dei tessuti molli/ossa evidenziato in almeno una valutazione. Circa il 55% dei soggetti avevano almeno un quadro di AN ed il 18,5% un quadro di AS durante la valutazione.

La correlazione nello stesso soggetto era più alta per il granuloma ( $r = 61$  per lo stesso radiologo;  $r = 0,56$  per radiologi differenti), seguita dalla fibrosi pleurica e da anormalità cardiache (Tabella 3). Il nodulo/massa aveva una correlazione relativamente bassa (0,24/0,22, rispettivamente), così come il versamento pleurico (0,13/0,13, rispettivamente). La correlazione nello stesso soggetto per una condizione, BPCO/enfisema, variava in maniera significativa con lo status di fumatore; le correlazioni (per lo stesso radiologo) aumentavano da 0,22 per i non fumatori a 0,38 per gli ex-fumatori a 0,51 per i fumatori attuali. La Tabella 3 mostra anche il valore di k per l'accordo tra lettori; questo oscilla da 0,27 a 0,66 per le alterazioni specifiche per AN.

Le raccomandazioni per l'invio erano relativamente non comuni per le valutazioni con quadro di AN. Soltanto il quadro relativamente raro di versamento pleurico determinava un significativo tasso di invio (56%) [Tabella 3].

La Tabella 4 mostra gli OR per età, sesso e storia di fumo per le principali alterazioni. Tutte le alterazioni avevano una prevalenza significativamente più alta nei soggetti anziani, tutte le alterazioni ad eccezione del granuloma erano maggiormente e significativamente prevalenti nei soggetti di sesso maschile rispetto a quelli di sesso femminile e tutte le alterazioni erano maggiormente e significativamente prevalenti nei fumatori attuali ed ex-fumatori rispetto ai non fumatori. Il fumo aveva l'effetto più alto sulla BPCO/enfisema, con OR di 4,7 per i fumatori attuali e di 1,8 per gli ex-fumatori. Una anamnesi positiva per enfisema alla valutazione di base era anche asso-

**Tabella 3—Prevalenza e stabilità delle maggiori alterazioni**

Alterazioni	Valutazioni riportate $\geq 1$ , %	% Percentuale di tutte le alterazioni	Correlazione tra soggetti*	$\kappa$ di concordanza tra lettori	Invio raccomandato, †%
Granuloma	17,5	10,7	0,61/0,56	0,66	3
Cicatrice/fibrosi polmonare	16,8	8,2	0,40/0,36	0,49	7
Cardiache	9,1	4,4	0,47/0,39	0,46	15
BPCO/enfisema	5,8	2,5	0,38/0,30	0,35	6
Lesione dei tessuti molli/ossa	11,4	5,5	0,45/0,38	0,32	4
Fibrosi pleurica	7,4	3,6	0,47/0,41	0,44	9
Versamento pleurico	0,65	0,22	0,13/0,13	0,27	56
Quadro tipo AN	54,8	34,5	0,50/0,42	0,51	7
Nodulo/massa	15,5	6,2	0,24/0,22	0,57	
Quadro tipo AS	18,5	7,5	0,25/0,22	0,57	

\*Significa lo stesso radiologo/radiologi differenti.

†Alla prima alterazione identificata; soggetti con quadro AS venivano esclusi.

ciata ad un quadro di BPCO/enfisema alle RXT (25% dei soggetti) rispetto alle alterazioni di BPCO/enfisema (5% dei soggetti).

La Tabella 5 mostra gli HR associati con i reperti dei vari esami. Le lesioni cicatriziali (HR, 2,0) e le altre alterazioni di tipo AN (HR, 1,5) erano associate significativamente con l'incidenza di cancro polmonare. La BPCO mostrava un HR non significativo di 1,5 (intervallo di confidenza, IC del 95% da 0,9 a 2,5). Un quadro complessivo di AN determinava un incremento significativo di HR di 1,8.

In riferimento alla mortalità complessiva (mortalità non correlata al cancro polmonare), le anomalie cardiache (HR, 2,1), la BPCO (HR, 1,7), il versamento pleurico (HR, 2,3), le lesioni cicatriziali (HR, 1,4) e gli altri quadri di AN (HR, 1,4) determinavano un incremento significativo dell'HR così come i dati complessivi delle valutazioni AN (HR, 1,6). Nei controlli per le alterazioni di tipo AN, il riscontro di un quadro di AS era associato anche ad un incremento significativo del rischio di mortalità (HR, 1,6). Per quanto concerne la mortalità cardiovascolare, un notevole rischio significativo è stato riscontrato per le alterazioni cardiache (HR, 2,7), le lesioni cicatriziali (HR, 1,4), il versamento pleurico (HR,

2,5), le altre alterazioni di tipo AN (HR, 1,3) e AS (HR, 1,4), mentre per la mortalità respiratoria un marcato e significativo rischio è stato riscontrato per la BPCO (HR, 3,7), le lesioni cicatriziali (HR, 3,3), le alterazioni cardiache (HR, 2,1) e le altre alterazioni di tipo AN (HR, 2,0) e AS (HR, 2,3). Un quadro generico di tipo AN determinava un incremento molto ampio del rischio di mortalità respiratoria (HR, 5,5; IC del 95%, da 3,4 a 8,8).

## DISCUSSIONE

Le alterazioni non correlate al cancro sono abbastanza prevalenti alle RXT. Il granuloma, la condizione maggiormente prevalente, non ha comportato un incremento del rischio di cancro polmonare o di mortalità. D'altro canto, le altre condizioni che erano relativamente comuni, come la BPCO/enfisema, le anomalie cardiache e le lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare hanno determinato un incremento sia del rischio di cancro polmonare che di mortalità complessiva.

Abbiamo riscontrato un HR per cancro polmonare associato alle lesioni cicatriziali/fibrosi polmonare di 2,0 ed un HR di 1,8 per le alterazioni di tipo AN in

**Tabella 4—Effetto dell'età, del sesso e del fumo sulla prevalenza delle alterazioni maggiori\***

Alterazioni	Età 70-74 vs 55-59 anni	Maschi vs femmine	Attuali vs non fumatori	Ex vs non fumatori
Granuloma	1,4 (1,3-1,5)	0,95 (0,9-1,0)	1,2 (1,1-1,25)	1,1 (1,05-1,2)
Cicatrici/fibrosi polmonare	2,4 (2,3-2,6)	1,2 (1,1-1,3)	1,7 (1,6-1,8)	1,3 (1,2-1,4)
Cardiache	3,0 (2,8-3,3)	1,3 (1,2-1,4)	0,9 (0,8-1,0)	1,0 (0,9-1,1)
BPCO/enfisema	2,5 (2,2-2,7)	1,1 (1,03-1,2)	4,7 (4,2-5,2)	1,8 (1,7-2,0)
Ossa/tessuti molli	1,8 (1,7-1,9)	1,1 (1,07-1,2)	0,9 (0,8-0,97)	0,97 (0,9-1,02)
Fibrosi pleurica	2,4 (2,2-2,6)	1,6 (1,5-1,7)	1,8 (1,6-2,0)	1,3 (1,2-1,4)
Versamento pleurico	3,1 (2,3-4,2)	1,9 (1,5-2,3)	1,8 (1,4-2,2)	1,1 (0,9-1,3)
Nodulo/massa	1,5 (1,4-1,6)	1,1 (1,04-1,13)	1,7 (1,6-1,8)	1,3 (1,2-1,4)

\*Valori espressi come OR (IC del 95%).

**Tabella 5—Alterazioni maggiori e rischio di incidenza per cancro polmonare e mortalità non correlata al cancro\***

Risultati della valutazione	Incidenza di cancro del polmone	Mortalità complessiva	Mortalità cardiovascolare	Mortalità respiratoria
Negativo	1,0 (referente)	1,0 (referente)	1,0 (referente)	1,0 (referente)
Cicatrice/fibrosi polmonare	2,0 (1,4–2,8)	1,4 (1,3–1,6)	1,4 (1,2–1,7)	3,3 (2,4–4,7)
BPCO/enfisema	1,5 (0,9–2,5)	1,7 (1,4–2,0)	1,1 (0,7–1,5)	3,7 (2,5–5,7)
Fibrosi pleurica	1,3 (0,8–2,1)	1,0 (0,9–1,3)	0,9 (0,7–1,2)	1,0 (0,5–1,7)
Versamento pleurico	3,4 (0,8–13,8)	2,3 (1,5–3,4)	2,5 (1,5–4,3)	0,8 (0,1–6,1)
Alteraz. cardiache	0,7 (0,3–1,3)	2,1 (1,9–2,4)	2,7 (2,2–3,2)	2,1 (1,3–3,4)
Granuloma	0,9 (0,6–1,5)	1,0 (0,9–1,2)	0,9 (0,7–1,1)	1,4 (0,8–2,0)
Ossa/tessuti molli	1,0 (0,6–1,6)	1,2 (1,0–1,4)	1,2 (0,9–1,5)	1,3 (0,8–2,2)
Altre alterazioni tipo AN	1,5 (1,05–2,2)	1,4 (1,2–1,6)	1,3 (1,1–1,6)	2,0 (1,4–3,0)
Quadro AS		1,6 (1,4–1,8)	1,4 (1,1–1,7)	2,3 (1,5–3,5)
Quadro AN	1,8 (1,3–2,4)	1,6 (1,5–1,7)	1,6 (1,3–1,8)	5,5 (3,4–8,8)

\*Valori espressi come HR (IC del 95%).

†Escluso il cancro del polmone.

generale. L'HR per la BPCO/enfisema (1,5) non è risultato statisticamente significativo; tuttavia, questa stima è stata derivata da un modello in cui la storia di enfisema era auto-compilata. Quando la storia di enfisema non era inclusa nel modello, l'HR per la BPCO/enfisema incrementava di 1,8, che era statisticamente significativo ( $p = 0,02$ ). In prospettiva, l'HR del cancro polmonare associato con un quadro di tipo AS era approssimativamente di 14; come riportato nell'articolo che descrive i risultati basali dell'indagine di screening del cancro prostatico, polmonare, colon-rettale ed ovarico,<sup>1</sup> approssimativamente il 9% dei soggetti aveva un quadro di tipo AS ed il cancro polmonare era diagnosticato nel 2% dei casi entro un anno di screening.

Studi precedenti hanno anche dimostrato l'associazione tra fibrosi polmonare e cancro del polmone. Studi epidemiologici ed autoptici hanno evidenziato una prevalenza di cancro polmonare compresa tra il 10% ed il 31% in pazienti con fibrosi polmonare aspecifica.<sup>7</sup> Hubbard e coll.<sup>8</sup> hanno riscontrato un rischio relativo di cancro polmonare, tenendo sotto controllo il fumo, di 7,4 tra soggetti con fibrosi polmonare idiopatica.

La localizzazione delle alterazioni era rappresentata dalla regione alta, intermedia o bassa dell'emitto- race destro o sinistro, o diffusamente in uno dei due emitoraci. Per le lesioni cicatriziali la localizzazione era marcatamente diffusa nel 10% degli esami eseguiti. Abbiamo riscontrato una correlazione significativa tra la localizzazione delle lesioni cicatriziali ed il rischio di incidenza di cancro polmonare e della mortalità complessiva. Per il cancro del polmone, l'HR era di 2,1 per le lesioni cicatriziali diffuse contro 1,4 per quelle non diffuse, mentre per la mortalità l'HR era di 1,7 per le lesioni cicatriziali diffuse contro 1,15 per quelle non diffuse. Abbiamo anche riscontrato una correlazione significativa tra la loca-

lizzazione delle lesioni cicatriziali e quella dei tumori polmonari. Tra i soggetti con lesioni cicatriziali in un singolo polmone che avevano la diagnosi di cancro polmonare entro 3 anni, il 72% di quelli con lesioni al polmone destro contro il 42% di quelli con lesioni al polmone sinistro presentavano un tumore nel polmone destro ( $p = 0,005$ ).

In generale, in presenza di anomalie cardiache non venivano riscontrate alterazioni specifiche. Comunque, circa il 10% delle valutazioni di base dello screening utilizzava una prima versione di una scheda in cui la cardiomegalia poteva essere specificata. I dati tratti da questa prima versione della scheda suggeriscono che circa il 90% delle anomalie cardiologiche erano rappresentate dalla cardiomegalia. La cardiomegalia riscontrata in questo studio era generalmente basata su una stima del rapporto cardio-toracico. Hemingway e coll.<sup>9</sup> avevano evidenziato la correlazione tra mortalità e rapporto cardio-toracico nel Whitehall Study effettuato su impiegati statali maschi in Gran Bretagna. La frequenza del rapporto corretto per l'età per il più alto o più basso quintile del rapporto cardio-toracico era di 1,38 per tutte le cause di morte, 2,11 per la mortalità cardiovascolare e 1,73 per la mortalità cardiovascolare corretta per i vari fattori di rischio (pressione arteriosa e colesterolo totale). Nel nostro modello multivariato che ha preso in considerazione la storia di patologia cardiaca, l'età, il sesso ed altri fattori, gli HR per la mortalità complessiva e cardio-vascolare associati alle anomalie cardiache erano di 2,1 e 2,7 rispettivamente con un rischio in rapporto al sesso maschile e femminile simile. L'utilità della RXT nell'identificazione delle anomalie cardiache è stata recentemente valutata da Rayner e coll.<sup>10</sup> che hanno dimostrato che essa fornisce importanti informazioni predittive sul danno d'organo associato nei soggetti ipertesi. Il versamento pleurico riscontrato si è dimo-

strato essere un significativo fattore di rischio per la mortalità cardio-vascolare (HR, 2,5); questo sembra essere legato al fatto che esso è sintomo di insufficienza cardiaca congestizia.

Oltre alle alterazioni di tipo AN associate ad un'aumentata mortalità, abbiamo riscontrato che prendendo in esame il fumo ed altre covariate, il quadro radiografico di tipo AS era indipendentemente associato con una mortalità complessiva (mortalità non correlata al cancro) [HR, 1,6], mortalità respiratoria (HR, 2,3), e mortalità cardiovascolare (HR, 1,4). Una parte di questo rischio eccessivo per la mortalità complessiva può essere dovuto a metastasi non polmonari interpretate come dati positivi all'esame di screening. L'HR della mortalità per cancro (esclusa la mortalità per cancro polmonare) associato con un quadro del tipo AS era di 1,95 (IC del 95%, da 1,5 a 2,5), mentre l'HR della mortalità non correlata al cancro era di 1,45 (IC del 95%, da 1,24 a 1,70). Non risulta chiaro il motivo per cui i dati di screening positivo erano associati ad una eccessiva mortalità non correlata al cancro o in maniera specifica alla mortalità respiratoria.

Il centro di screening del St. Louis, MO, riportava i granulomi con una frequenza notevolmente più elevata (52% di tutte le valutazioni) rispetto a quella di altri centri (2%-12%). Poiché il Missouri è noto per una alta percentuale di casi di istoplasmosi, tale elevata frequenza può essere in gran parte attribuita ad un marcato effetto geografico.<sup>11</sup>

Le correlazioni negli stessi soggetti per tutte le anomalie non correlate al cancro ad eccezione del versamento pleurico hanno un range da 0,35 a 0,6, indicando un livello intermedio di riproducibilità nel tempo. Le correlazioni venivano soltanto marginalmente incrementate quando lo stesso radiologo interpretava tutte le immagini. Il versamento pleurico è noto essere un reperto transitorio, quindi la bassa correlazione non è sorprendente. Interessante notare che il dato di nodulo/massa, che indica il sospetto di cancro, mostrava una più bassa correlazione tra soggetti (approssimativamente 0,23) rispetto alle alterazioni non correlate con il cancro. I dati provenienti dal Lung Screening Study,<sup>12</sup> effettuato in due tempi, mostravano correlazioni tra soggetti di 0,26 per un quadro radiografico positivo (essenzialmente nodulo/massa) e 0,41 per un quadro TC spirale positivo. I valori del coefficiente  $\kappa$  di accordo tra lettori, riportati in questo studio per le alterazioni di tipo AN (da 0,27 a 0,62) sono nel range riportato in letteratura per le interpretazioni radiologiche. I valori di  $\kappa$  da 0,45 a 0,65 sono stati riportati per le interpretazioni radiologiche delle mammografie di screening.<sup>13,14</sup>

Uno studio recente<sup>15</sup> sullo screening del tumore polmonare con la TC spirale ha evidenziato un coefficiente  $\kappa$  approssimativamente di 0,35.

In conclusione, le diverse alterazioni comunemente identificate alle RXT comportano un marcato rischio di incidenza di cancro polmonare e di morti premature per malattie respiratorie e cardiovascolari. La sorveglianza ed il trattamento di queste alterazioni possono quindi essere clinicamente importanti.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Oken MM, Marcus PM, Hu P, et al. Chest x-ray for lung cancer detection in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the baseline screening examination. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1832-1839
- 2 Church T. Chest radiography as the comparison for spiral CT in the National Lung Screening Trial. *Acad Radiol* 2003; 10:713-715
- 3 Graham S, Das GK, Hidvegi RJ, et al. Chest radiograph abnormalities associated with tuberculosis: reproducibility and yield of active cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002; 6:137-142
- 4 Dement JM, Welch L, Bingham E, et al. Surveillance of respiratory diseases among construction and trade workers at Department of Energy nuclear sites. *Am J Ind Med* 2003; 43:559-573
- 5 Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, et al. Design of the Prostate, Lung, Colon and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21:273S-309S
- 6 Cox DR, Oakes D. Analysis of survival data. London, UK: Chapman and Hall, 1984
- 7 Artinian V, Kvale P. Cancer and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:425-434
- 8 Hubbard R, Venn A, Lewis S, et al. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis: a population based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:5-8
- 9 Hemingway H, Shipley M, Christie D, et al. Cardiothoracic ratio and relative heart volume as predictors of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J* 1998; 19:859-869
- 10 Rayner BL, Goodman H, Opie LH. The chest radiograph: a useful investigation in the evaluation of hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2004; 17:507-510
- 11 Edwards LB, Acquaviva FA, Livesay VT. Further observations on histoplasmin sensitivity in the United States. *Am J Epidemiol* 1973; 98:315-325
- 12 Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest x-ray screening for lung cancer. *Lung Cancer* 2005; 47:9-15
- 13 Kerlikowske K, Grady D, Barclay J, et al. Variability and accuracy in mammographic interpretation using the American College of Radiology breast imaging reporting and data system. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1801-1809
- 14 Elmore J, Wells CK, Lee CH, et al. Variability in radiologists' interpretations of mammograms. *N Engl J Med* 1994; 331:1493-1499
- 15 Leader JK, Werfel TE, Fuhrman C, et al. Pulmonary nodule detection with low-dose CT of the lung: agreement among radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 185:973-978