

Pulmonary Perspectives

Settembre 2005 • volume 22, No. 3

Aggiornamento su screening con TC e valutazione dei noduli polmonari

Le proiezioni stimano che nel 2005 saranno circa 172000 i nuovi casi di tumore polmonare e la sopravvivenza a 5 anni sarà solo del 15% (Jemal e coll. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10). Nell'ultimo decennio infatti quest'ultima non è cambiata di molto. Uno dei problemi principali nel miglioramento dell'aspettativa di vita è che più del 50% dei pazienti si presentano inizialmente con una malattia in fase avanzata. Nell'ultimo decennio, ha suscitato interesse sempre maggiore il ruolo dello screening con TC spirale a basso dosaggio per la diagnosi precoce di tumore polmonare (Kaneko e coll. *Radiology* 1996; 201: 798; Henschke e coll. *Lancet* 1999; 354:99; Swensen e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:508).

Capacità di diagnosi della TC spirale a basso dosaggio

Abbiamo recentemente riportato i risultati prospettici a 5 anni dello studio della Mayo Clinic, riguardanti lo screening con TC spirale a basso dosaggio in una coorte ad alto rischio (Swensen e coll. *Radiology* 2005; 235:259). Questi soggetti avevano 50 anni di età o più, erano fumatori o ex-fumatori e presentavano una storia di fumo di almeno 20 pacchetti-anno. Sono stati arruolati in questo trial un totale di 1520 partecipanti (48% donne; 61% fumatori). Sono stati effettuati 5 esami TC a cadenza annuale e in 66 partecipanti sono stati diagnosticati 68 tumori polmonari. Il diametro medio dei tumori polmonari incidenti era di 14 mm (mediana 10 mm), con un intervallo compreso fra 5 e 50 mm. Dei tumori incidenti, il 61% era allo stadio I. Il tasso di mortalità per tumore polmonare è stato di 1,6 per 1000 persone l'anno in riferimento alla quota incidente del trial. Dato che questo trial era uno studio di fase II (disegno a "prova di principio"), non siamo certi se questa percentuale rappresenti una riduzione della mortalità per tumore polmonare nella coorte sottoposta a screening. Per determinare se lo screening con TC riduca la mortalità per tumore polmonare, dobbiamo aspettare i risultati dello studio randomizzato National Lung Cancer Screening Trial (NLST), che mette a confronto le scansioni TC a basso dosaggio con radiografie digitali del torace (Church. *Acad Radiol* 2003; 10: 713). Il NLST, che comprende 50000 partecipanti, si trova attualmente nel terzo ed ultimo anno di screening, con l'intento di continuare con 5 anni di follow-up. Nel trial di screening della Mayo Clinic è stato rilevato, con l'esame TC di base, almeno un nodulo non calci-

fico in 780 partecipanti su 1520, con un totale di 1620 noduli non calcifici diagnosticati (Swensen e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508). La frequenza con cui veniva diagnosticato un nuovo nodulo durante l'esame di screening annuale con TC è variata dal 9,3% al 13,5% dei partecipanti nel periodo compreso fra il 2000 e il 2003. Dopo 5 esami TC effettuati a cadenza annuale, il 73,5% dei partecipanti presentava almeno un nodulo non calcifico. La presenza di questi noduli non calcifici ha richiesto esami di follow-up con TC ad intervalli periodici (Swensen e coll. *Radiology* 2005; 235: 259).

Effetti dei detettori e della collimazione TC

I primi studi giapponesi e il trial di screening ELCAP di New York hanno evidenziato una bassa percentuale di noduli non calcifici. Tuttavia, con studi successivi, è

IN QUESTO NUMERO

Aggiornamento su screening con TC e valutazione dei noduli polmonari

James R. Jett, MD, FCCP
David E. Midthun, MD, FCCP

Cystic Fibrosis: All Grown Up

Franklin R. Quijano, MD
Steven W. Stites, MD, FCCP

Tracheobronchomalacia and Excessive Dynamic Airway Collapse: Novel Diagnostic Tools Clarify the Issues

Septimiu D. Murgu, MD
Henri G. Colt, MD, FCCP

EDITORIAL BOARD

Deborah Shure, MD, Master FCCP, Editor
Aymarah M. Robles, MD, FCCP, Deputy Editor
Alice Beal, MD, FCCP
Antonino Catanzaro, MD, FCCP
Paul Selecky, MD, FCCP
Jeanine P. Wiener-Kronish, MD, FCCP
Anthony Yim, MD, FCCP

EDITORIAL STAFF

Pamela Goorsky, Assistant VP, Editorial Services
Christine Mentink, Copy Editor
Eric Wells, Production

Publicazione dell'American College of Chest Physicians • 3300 Dundee Road • Northbrook, IL 60062 • phone 847-498-1400 • fax 847-498-5460
Web sites: www.chestnet.org and www.chestjournal.org
Copyright © 2005 American College of Chest Physicians
Copyright © 2005 per l'Edizione Italiana Midia srl

apparso chiaro che il numero dei noduli non calcifici rilevati con lo screening TC dipende dallo spessore degli strati TC o dalla collimazione (Tabella 1). Nei primi trial giapponesi (Kaneko e coll. *Radiology* 1996; 201:798; Nawa e coll. *Chest* 2002; 122:15) e nell'Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) (Henschke e coll. *Lancet* 1999; 354: 99), la collimazione TC era di 10 mm. Al contrario, il trial della Mayo Clinic ha utilizzato uno scanner multidetettore (quattro detettori) con collimazione di 5 mm e una ricostruzione a strati di 3,75 mm (Swensen e coll. *Radiology* 2005; 235: 259). Con questi strati più sottili è stato identificato un numero di noduli non calcifici sostanzialmente maggiore. Infine, gli studi tedeschi (Diederich e coll. *Radiology* 2002; 222: 773) e canadesi (McWilliam e coll. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1167), che hanno utilizzato una collimazione a strati più sottili, hanno anch'essi rilevato un numero ampio (dal 43% al 60%) di noduli non calcifici nei partecipanti.

Dimensione dei noduli

Fortunatamente, la maggior parte dei noduli non calcifici rilevati è di diametro ≤ 4 mm, una dimensione che può essere tenuta sotto controllo con sicurezza ripetendo un esame TC dopo un anno (Midthun e coll. *Lung Cancer* 2003; 41 [suppl 2]: S40; Henschke e coll. *Radiology* 2004; 231: 164). Nel trial della Mayo Clinic, il 61% dei noduli non calcifici al momento basale era < 4 mm; il 34% era di diametro compreso da 4 a 7 mm; e il 6% era di diametro ≥ 8 mm. Dopo una valutazione di follow-up della durata di 5 anni che ha riguardato questi noduli non calcifici, è stato rilevato un totale di 31 tumori prevalenti con l'esame TC (tumori polmonari non a piccole cellule basali) (Swensen e coll. *Radiology* 2005; 235: 259). Pertanto, 31 noduli su oltre 1600 non calcifici (1,9%) erano di origine maligna al follow-up. Il tasso di malignità, basato sulla dimensione del nodulo, era $< 1\%$ per i noduli non calcifici con diametro massimo ≤ 7 mm. Il tasso di malignità per i noduli di dimensione compresa fra 8 e 20 mm era del 21%. All'esame TC basale sono stati identificati solo otto noduli > 20 mm e quattro di essi erano tumori polmonari maligni non a piccole cellule.

Noduli inferiori a 8 mm

È stato recentemente osservato che i noduli inizialmente ≤ 4 mm non sono probabilmente maligni e che l'esame TC di follow-up ad 1 anno è adeguato per diagnosticare un nodulo maligno, raramente di questa grandezza, le cui dimensioni aumenteranno (Henschke e coll. *Radiology* 2004; 231: 164). L'esecuzione più frequente di esami TC non avrebbe comportato una rimozione più rapida dei noduli < 5 mm che successivamente è stato accertato essere maligni. Il NLST ha scelto di descrivere i noduli ≤ 3 mm come micronoduli e ha raccomandato che essi vengano seguiti soltanto con una scansione TC ad 1 anno. I dati della Mayo Clinic mostrano che il tasso di malignità per questi noduli inizialmente di dimensione compresa fra 4 e 7 mm era dello 0,9% (Midthun e coll. *Lung Cancer* 2003; 41 [suppl 2]: S40). L'attesa media prima di stabilire che

questi noduli stessero aumentando di dimensione e fossero di origine probabilmente maligna è stata di 685 giorni (intervallo da 212 a > 1000). Pertanto, per documentare la crescita dei noduli con diametro tra 4 e 7 mm sarebbe stato adeguato un follow-up TC a 6 mesi.

Noduli di 8 mm o più: PET vs TC

L'attuale dilemma clinico è come valutare meglio i noduli di dimensione ≥ 8 mm. Il limite inferiore di risoluzione della tomografia ad emissione di positroni (PET) per la diagnosi di malignità si pensa sia generalmente compreso tra 7 e 8 mm. Una metanalisi che ha riguardato gli esami PET effettuati per l'indagine sui noduli polmonari solitari ha riportato una sensibilità del 94% ed una specificità dell'86% (Gould e coll. *JAMA* 2001; 285: 914). Tuttavia, solo 8 su 450 noduli polmonari solitari inclusi nello studio erano di diametro < 1 cm. Un gruppo di Milano ha recentemente riportato i risultati di un trial di screening con la PET di noduli > 7 mm identificati con la TC (Pastorino e coll. *Lancet* 2003; 362: 592). Essi hanno trovato una sensibilità del 90% ed una specificità dell'82%. Uno studio retrospettivo sul trial di screening con TC spirale della Mayo Clinic ha esaminato i risultati della PET effettuata sui pazienti arruolati (Lindell e coll. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 126) rilevando che non tutti i soggetti con tumori maligni erano stati sottoposti a PET; tuttavia, su 22 pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule che avevano effettuato l'indagine, 7 (32%) sono risultati negativi alla PET. I noduli PET-negativi erano quattro carcinomi a cellule bronchioloalveolari, due adenocarcinomi di basso grado ed un carcinoma a cellule squamose.

Uno studio di Tokyo ha riportato i risultati degli esami PET e TC su noduli polmonari < 3 cm esaminando 166 noduli, di cui 73 maligni (Nomori e coll. *Lung Cancer* 2004; 45: 19). La sensibilità dell'esame PET era del 79%, con una specificità del 65%. Nomori e colleghi hanno determinato con la TC se i noduli fossero di densità solida o a vetro smerigliato. Su 15 noduli con opacità a vetro smerigliato, 10 erano maligni. Nove su 10 noduli maligni con opacità a vetro smerigliato erano PET-negativi. Quattro su cinque noduli benigni con opacità a vetro smerigliato erano PET-positivi, a causa di un'infezione. Pertanto, la sensibilità e la specificità della diagnosi con TC di noduli con opacità a vetro smerigliato erano rispettivamente del 10% e del 20%. Ciò è in netto contrasto con gli stessi parametri rilevati nel sottogruppo con noduli solidi, pari rispettivamente al 90% e al 71% (Nomori e coll. *Lung Cancer* 2004; 45: 19).

Studiosi della Duke University hanno effettuato una valutazione retrospettiva degli esami PET dei pazienti con diagnosi di certezza di tumore polmonare T1 (≤ 3 cm) (Marom e coll. *Radiology* 2002; 223:453). Su 192 tumori polmonari T1, 9 erano PET-negativi. La dimensione media del tumore con lesione PET-negativa era di 1,3 cm. Tutti i nove tumori polmonari non a piccole cellule PET-negativi erano allo stadio I al momento della diagnosi e dell'eventuale rimozione. Così come, nello studio di Lindell, tutte le sette lesioni PET-nega-

Tabella 1 - Prevalenza dei noduli rilevati con la TC in base allo spessore degli strati

Autore	Paese	Partecipanti sottoposti a screening	NCN* (%)	Collimazione TC	Numero di detettori
Kaneko	Giappone	1369	588 (17)†	10	1
Nawa	Giappone	7956	2099 (26)	10	1
Henschke	Stati Uniti	1000	233 (23)	10	1
Pastorino	Italia	1035	284 (27)	10	1
Swensen	Stati Uniti	1520	782 (51)	5	4
McWilliams	Canada	561	269 (36) [60]‡	7 [1,25]‡	1 [4]‡
Diederich	Germania	817	350	5	1

* NCN = noduli non calcifici.

† I reperti TC sono descritti come opacità anomale, piuttosto che come noduli non calcifici; il 17% è la quota di partecipanti sottoposti a screening nello studio.

‡ I numeri fra parentesi sono stati osservati con uno scanner a quattro detettori.

tive, rivelatesi poi tumori polmonari allo stadio I al momento della resezione chirurgica (Lindell e coll. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 126). Perciò, sembra che l'osservazione attenta delle lesioni polmonari PET-negative sia un approccio razionale. Se la lesione ha dimensioni maggiori al successivo follow-up TC, essa dovrebbe essere sottoposta a biopsia o rimossa chirurgicamente.

Conclusioni

Riassumendo, vi è un notevole interesse sullo screening del tumore polmonare con TC spirale a basso dosaggio. È chiaro che la TC spirale diagnostica tumori polmonari di dimensioni inferiori rispetto alla radiografia del torace. Diversi studi hanno dimostrato che nei trial in cui viene impiegata la TC spirale si riesce a diagnosticare una percentuale significativamente più alta di tumori polmonari allo stadio I. Tuttavia, non è ancora certo se ciò si tradurrà in una riduzione della mortalità. Lo screening con TC inoltre riconosce un ampio numero di noduli non calcifici che necessitano di un follow-up periodico. La PET è utile per valutare i noduli non calcifici di dimensione ≥ 8 mm, ma un numero significativo di lesioni PET-negative possono essere di natura maligna, pertanto è necessario un continuo follow-up. Basandoci sui dati attuali, l'esame PET non è utile per la valutazione di noduli di densità a vetro smerigliato (Nomori e coll. *Lung Cancer* 2004; 45: 19). Le opacità a vetro smerigliato dovrebbero essere tenute sotto controllo frequentemente e non essere rimosse fintantoché non vi è chiara evidenza di aumento di dimensioni e data la frequente lenta crescita dei tumori bronchioloalveolari di basso grado, sono necessari più di 2 anni di stabilità per dimostrare che tali noduli siano di natura benigna (Lindell e coll. *Am J Roentgenol* 2005; 185: 126; Marom e coll. *Radiology* 2002; 223: 453; Hasegawa e coll. *Radiology* 2000; 73: 1252).

Al momento, non ci sono dati chiari che ci permettono di raccomandare lo screening di routine del tumore polmonare con TC spirale (Bach e coll. *Chest* 2003; 123: 83S). Noi crediamo che tale problema richieda una discussione accurata sul rapporto rischio/beneficio

e che prima di sottoporre soggetti ad alto rischio a screening con TC a basso dosaggio sia necessario ottenere il loro consenso informato (Strauss e coll. *Chest* 2005; 127: 1146).

James R. Jett, MD, FCCP
Professore di Medicina

David E. Midthun, MD, FCCP
Professore Associato di Medicina
Divisione di Pneumologia e Terapia Intensiva
Mayo Clinic
Rochester, MN

Lo screening del tumore polmonare è stato per molto tempo un problema controverso. In passato, la radiografia del torace e la citologia dell'espettorato hanno migliorato la diagnosi ma hanno fallito nell'obiettivo del miglioramento dei tassi di mortalità, lasciandoci senza un valido strumento di screening e con una scarsa sopravvivenza. Lo screening con TC spirale a basso dosaggio rappresenta l'attuale speranza. Permette una migliore diagnosi di noduli sia benigni che maligni e, apparentemente, un migliore riconoscimento di lesioni allo stadio I. I trial attuali stanno sviluppando gli algoritmi necessari per la diagnosi dei noduli più piccoli. Noi tutti siamo in attesa dei dati di mortalità di questi studi. Questi dati saranno davvero innovativi. Nel frattempo, la ricerca di strumenti di screening va avanti e comprende tecniche di studio delle lesioni delle vie aeree, con il miglioramento delle tecniche citologiche (McWilliam e coll. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 1167), della broncoscopia ad autofluorescenza, e dei marcatori sierici di malattia. Nonostante ognuno di noi vorrebbe risultati immediati, per evitare procedure probabilmente non necessarie, spese inutili e false speranze, sono necessari trial scrupolosi.

—Editor

PNEUMORAMA offre ai suoi lettori un articolo tratto dal numero di giugno 2005 di Pulmonary Perspectives, una pubblicazione trimestrale dell'American College of Chest Physicians.
Traduzione a cura di Stefano Picciolo.