

SCREENING CA DEL NODULO POLMONARE

Ambito di applicazione: si tratta di uno screening limitato ai noduli di riscontro occasionale. Infatti, grazie alle campagne di *screening* e a esami effettuati per altra ragione ci si trova sovente di fronte al riscontro di noduli occasionali, la cui interpretazione sovente non è univoca.

Di recente la Fleischner Society, incorporando i punti di vista di un gruppo multidisciplinare ed internazionale di radiologi dedicati, pneumologi, chirurghi toracici e patologi, ha ridefinito i piani di follow-up di tali noduli¹. Il follow-up va effettuato solo se c'è un rischio di sviluppare il carcinoma superiore a un (arbitrario, ma universalmente accettato) cut-off dell'1%. L'importanza di considerare il nodulo di riscontro occasionale come una entità a sé e di trattarlo con approccio sistematico e basato sulle prove di evidenza si può evincere da questo dato: un recente studio su 4.8 milioni di pazienti sottoposti a TC del torace ha identificato un totale di 1,5 milioni di noduli: di questi 63000 (4.2%) si sono rivelati maligni entro due anni². Va tenuto bene in considerazione il fatto che il nodulo polmonare è definito come qualsiasi lesione di dimensioni inferiori a 3 cm, radiograficamente evidente e circondata completamente da parenchima polmonare³. È fondamentale ricordare che qualsiasi riscontro al di sopra di questo limite dimensionale va definito come massa polmonare, pertanto non è suscettibile di *follow-up* nei termini definiti da queste raccomandazioni.

L'obiettivo primario delle indicazioni è ridurre al minimo il numero di esami radiologici necessari al *follow-up* di noduli polmonari riscontrati accidentalmente in soggetti al di sopra dei 35 anni d'età. Sono esclusi i pazienti con una malattia neoplastica primitiva nota, per l'ovvio rischio di metastasi, e quelli immunocompromessi a forte rischio di fenomeni infettivi. Quando un nodulo viene riscontrato incidentalmente in un giovane, l'uso di TC seriate va valutato caso per caso, ma comunque ridotto al minimo, data la maggiore probabilità della causa infettiva su quella neoplastica.

Altri fattori da prendere in considerazione sono la preferenza e collaborazione del paziente, informato in maniera esaustiva, che possono far propendere per una strategia più o meno aggressiva all'interno dei limiti definiti da queste raccomandazioni.

La Fleischner Society raccomanda l'utilizzo della sola TC ad alta risoluzione (HRCT) con scansioni sottili (≤ 1.5 mm, tipicamente 1 mm, l'impiego del mezzo di contrasto iodato non viene consigliato in nessun punto di queste raccomandazioni) sul piano coronale e sagittale, al punto tale che se il riscontro del nodulo polmonare viene fatto su una TC a sezioni maggiori, è opportuno ripeterla a breve termine ad alta risoluzione per acquisire una misura di baseline attendibile. Il motivo di queste raccomandazioni è il rischio di male interpretare un piccolo nodulo solido, che su scansioni spesse può essere interpretato come nodulo in parte solido per l'artefatto da volume parziale. La necessità di scansioni sui due piani, invece, è dettata dal rischio di male interpretare una lesione cicatriziale benigna su una scissura minore (frequente agli apici e all'angolo costofrenico), che può apparire rotondeggiante sui piani assiali ma è nastriforme su quelli coronali. I valori millimetrici indicati in queste raccomandazioni sono una media di asse maggiore e minore. Sono preferibili le misure lineari su quelle volumetriche, meno riproducibili poiché richiedono, per essere confrontabili nel tempo, l'utilizzo dello stesso software.

Raccomandazioni per i noduli solidi

La soglia minima al di sopra della quale viene consigliato il *follow-up* è di 6 mm, in base al rischio di neoplasia maligna che per questa dimensione è dell'1% per pazienti ad alto rischio⁴. È ragionevole postulare una percentuale ancora inferiore nei pazienti a basso rischio, che possono pertanto uscire dal *follow-up*. Una possibile HRCT di controllo a 12 mesi viene suggerita per i noduli che presentino localizzazione al lobo superiore o caratteristiche radiologiche sospette, che portano il rischio all'1-5%

(grado di evidenza 2A). L'opportunità di prescrivere l'esame dovrebbe essere valutata dal clinico in base alla presenza di ulteriori fattori di rischio e alle preferenze del paziente. La scelta del *timing* è dettata dal fatto che masse così piccole, se maligne, raramente progrediscono nel corso di 12 mesi. Un controllo a più breve termine va quindi evitato per il rischio, se negativo, di false rassicurazioni. L'eccezione di un controllo intermedio può però essere fatta per esami tecnicamente non ottimali e per pazienti particolarmente nervosi, che possono essere rassicurati dalla stabilità a breve termine.

Il follow-up di questi pazienti può quindi essere sospeso a 12-18 mesi, a patto che si disponga di immagini e conseguenti misure ottimali, in grado di stabilire con certezza la mancata crescita. Si noti però che per questo tipo di noduli è cruciale che le misure vengano acquisite senza filtri *edge-enhancing*, che possono far variare significativamente le misurazioni e di conseguenza influenzare negativamente la correttezza del successivo iter.

Il rischio di malignità per noduli solidi di 6-8 mm in pazienti ad alto rischio è stimato tra 0.5 e 2%⁴. Quando e se il nodulo raggiunge dimensioni maggiori e la morfologia si fa più distinta, le decisioni cliniche devono essere prese sulla base dell'aspetto radiologico, più che sulle dimensioni. In caso di riscontro di noduli multipli è evidentemente cruciale escluderne la natura secondaria: per fare ciò si suggerisce una HRCT già a 3-6 mesi, poiché nella maggior parte dei casi le metastasi mostrano una crescita tangibile già entro i primi 3 mesi. Occorre tenere in mente come il NELSON trial abbia rilevato un aumento del rischio di natura secondaria proporzionale al numero di lesioni fino a 4, ma viceversa una riduzione del rischio in caso di primo riscontro di 5 o più noduli, che sono più probabilmente il risultato di pregresse infezioni granulomatose.

Noduli subsolidi

Data l'elevata prevalenza di piccoli noduli *pure ground-glass* nella popolazione, non è raccomandato il follow-up in assenza di fattori di rischio. In ogni caso l'approccio a queste lesioni è tendenzialmente conservativo. Una solida conferma della correttezza dell'approccio conservativo è fornita dallo studio di Yan-Kelevitz et al⁵, che ha seguito nel tempo 2392 noduli *pure ground-glass* identificati su 57496 studi. 73 di queste lesioni (0.13%) si sono poi dimostrate adenocarcinomi e 19 di queste hanno sviluppato una componente solida in un tempo mediano di 25 mesi. Tutte queste lesioni sono risultate di stadio 1 dopo il trattamento, con una overall survival del 100%.

I noduli in parte solidi minori di 6 mm non sono oggetto di follow-up anche per ragioni pratiche, poiché su queste piccole lesioni è difficile stabilire con certezza la presenza di una distinta componente solida (pertanto queste lesioni vengono equiparate a quelle *pure ground-glass*). Le lesioni in parte solide di dimensioni maggiori di 6 mm hanno alta probabilità di rivelarsi maligne, ma possono anche rivelarsi espressione di fenomeni infettivi e scomparire durante il follow-up .

Per questi motivi un controllo HRCT a 3-6 mesi è sempre raccomandato ed il follow-up con controlli annuali per 5 anni è possibile solo se la componente solida si mantiene inferiore a 6 mm (attenzione a non considerare stabili lesioni globalmente delle stesse dimensioni ma con componente solida aumentata).

Il timing del follow-up dei noduli è riportato in **Tabella 1**

Fattori di rischio (Tabella 2).

Dimensioni e morfologia del nodulo hanno una chiara correlazione con il rischio di malignità. È convenzione assodata definire subsolido qualsiasi nodulo reso parzialmente invisibile in finestra mediastinica e sezione sottile, poiché tutto ciò che rimane visibile in queste condizioni (strutture vascolari e bronchiali escluse) va considerato solido. Tuttavia nella pratica clinica la corretta classificazione dei noduli non è banale. Uno studio sui dati del Duch-Belgian Lung Cancer Screening⁶ ha infatti rilevato come la corretta distinzione tra noduli solidi e subsolidi sia stata ottenuta solo nel 59% dei casi. L'aspetto spiculato dei noduli è un fattore di rischio universalmente accettato, che viene confermato anche dagli studi più recenti⁷. Un limite a questo fattore di rischio è che non esiste una

soglia per definire un nodulo spiculato, ne consegue un criterio binario (presenza o assenza delle spiculature) meno affidabile.

Localizzazione: Il cancro del polmone si localizza più spesso ai lobi superiori, in particolare al destro⁸. Questo rende la localizzazione al lobo superiore un fattore di rischio indipendente (OR=2)⁷.

Come è noto gli adenocarcinomi e le metastasi tendono a localizzarsi in periferia, mentre i carcinomi squamosi si localizzano spesso all'ilo. Occorre tenere in considerazione che piccoli noduli periscissurali o subpleurici rappresentano spesso dei linfonodi intra-parenchimali. Noduli riscontrati in queste posizioni e con caratteristiche radiologiche compatibili (morfologia ovale o triangolare sul piano assiale, piatta o lentiforme sul piano coronale o sagittale e priva di caratteristiche sospette quali le spiculature) non devono essere sottoposti a follow-up, nemmeno se le dimensioni superano i 6 mm.

Tasso di crescita: gli intervalli di follow-up sono calcolati nell'ottica di minimizzare il numero di esami e gli avanzamenti di stadio durante gli intervalli. Per fare ciò sono stati tenuti in considerazione i tassi di crescita e la capacità tecnica di riconoscere piccole variazioni dimensionali (intervalli troppo brevi possono rivelarsi falsamente rassicuranti). Il tempo di duplicazione dei noduli solidi (che corrisponde ad un incremento di diametro del 26%) è quasi sempre compreso tra 100 e 400 giorni. I noduli subsolidi maligni (perlopiù adenocarcinomi) hanno invece una crescita più lenta, compresa tra 3 e 5 anni⁵, che giustifica i tempi stabiliti per questo genere di noduli.

Enfisema e fibrosi polmonare: La presenza di segni di enfisema alla TC si è rivelato un fattore di rischio indipendente per cancro⁹: infatti nel National Lung Screening Trial (NLST) l'incidenza di cancro è più che tripla tra i pazienti enfisematosi (25 \ 1000 vs 7.5 \ 10000).

Età e genetica: l'età può essere considerata un fattore di rischio al di sopra dei 40 anni, il cancro del polmone in soggetti al di sotto dei 35 anni può essere considerato raro.

La familiarità è un fattore di rischio anche nei non fumatori, dato che conferisce un rischio relativo di 1.5 (1.8 se il parente affetto è un fratello o una sorella). Per quanto riguarda la razza, infine, è dimostrata una incidenza di cancro significativamente più alta solo tra i neri e i nativi Hawaiani¹⁰.

Fumo: il fumo di sigaretta viene identificato come principale fattore di rischio fin dal 1960, ma non è chiaro il peso che questo ha nel rischio di sviluppare un adenocarcinoma (che rappresenta la maggior parte dei noduli subsolidi maligni). Per questo non esiste una divisione in pazienti a basso ed alto rischio nella gestione dei noduli subsolidi. La soglia di inclusione nello screening NLST negli Stati Uniti è di 30 pack/years ed eventuale cessazione entro 15 anni, pertanto secondo le raccomandazioni sono questi i limiti che dovrebbero definire i fumatori ad alto rischio.

Come gestire i noduli riscontrati incidentalmente in scansioni incomplete?

È esperienza comune nella pratica clinica il riscontro incidentale di noduli polmonari in corso di studi focalizzati ad altri distretti (si pensi ai segmenti inferiori inclusi nelle scansioni addominali o quelli apicali nelle TC del collo), sorge quindi spontaneo chiedersi come sia giusto procedere in questi casi. La Fleischner Society non raccomanda ulteriori esami se il nodulo è inferiore a 6 mm e il paziente è a basso rischio, mentre ritiene indicata una HRCT del torace completa a 3-12 mesi, in base alla stima del rischio clinico, se il nodulo è compreso tra 6 e 8 mm e non è possibile dimostrare la mancata crescita con lo studio retrospettivo di precedenti esami

CONCLUSIONI

Le presenti sono raccomandazioni basate su prove di evidenza. Visto il ruolo non marginale dei fattori di rischio e le preferenze del paziente, dovrebbe essere il clinico, tenuto conto dei consigli del radiologo, a definire gli intervalli di *follow-up* all'interno degli intervalli qui definiti o a proporre altre indagini diagnostiche/terapeutiche.



Tabella 1. Timing di follow-up dei noduli

A: NODULI SOLIDI				
Tipo di nodulo	< 6mm	6-8 mm	>8 mm	
SINGOLO				
BASSO RISCHIO	Nessun follow-up	TC a 6-12 mesi, poi considerare TC a 18-24 mesi	Considerare TC a 3 mesi, PET/TC, o biopsia	Inoduli di dimensioni inferiori a 6 mm non richiedono follow-up ma in caso di morfologia sospetta o localizzazione al lobo superiore, può essere considerata una TC a 12 mesi (Grado di evidenza 1A)
ALTO RISCHIO	Considerare TC a 12 mesi	TC a 6-12 mesi, poi TC a 18-24 mesi	Considerare TC a 3 mesi, PET/TC, o biopsia	Inoduli di dimensioni inferiori a 6 mm non richiedono follow-up ma in caso di morfologia sospetta o localizzazione al lobo superiore, può essere considerata una TC a 12 mesi (Grado di evidenza 1A)
MULTIPLO				
BASSO RISCHIO	Nessun follow-up	TC a 3-6 mesi, poi considerare TC a 18-24 mesi	TC a 3-6 mesi, poi considerare TC a 18-24 mesi	Usare il nodulo più sospetto come guida. Gli intervalli di follow-up possono variare in base a dimensioni e rischio (Grado di evidenza 2A)
ALTO RISCHIO	considerare TC a 12 mesi	TC a 3-6 mesi, poi considerare TC a 18-24 mesi	TC a 3-6 mesi, poi TC a 18-24 mesi	Usare il nodulo più sospetto come guida. Gli intervalli di follow-up possono variare in base a dimensioni e rischio (Grado di evidenza 2A)
B: NODULI SEMISOLIDI				
	< 6 mm	≥ 6 mm	Commenti	
SINGOLI				
GROUND GLASS	Nessun follow-up	TC di conferma a 6-12 mesi, poi ogni 2 anni fino al 5° anno	In alcuni noduli sospetti <6mm, considerare F-UP a 2 e 4 anni. Se la/le componente/i solida/e aumenta/no, considerare la resezione (grado 3A e 4A)	
IN PARTE SOLIDI	Nessun follow-up	TC di conferma a 3-6 mesi. Se invariato e la componente solida rimane < 6 mm, TC ogni 12 mesi per 5 anni	Nella pratica, i noduli polmonari non possono essere definiti in parte solidi fino a dimensioni ≥ 6 mm. I noduli < 6 mm non richiedono F-up. Noduli con componente solida ≥ 6 mm devono essere considerati fortemente sospetti (grado 4A-4C)	
MULTIPLI	TC a 3-6 mesi. Se stabili, considerare TC a 2 e 4 anni	TC a 3-6 mesi. Successivo F-UP sulla guida del nodulo/i più sospetto/i	Noduli multipli ground-glass puri sono solitamente benigni, considerare F-UP in pazienti selezionati ad alto rischio a 2 e 4 anni (grado 5A)	

Tabella 2. Fattori di rischio: probabilità di malignità

Bassa (<5%)	Intermedia (5-65%)	Alta (>65%)
Più giovane (35-60 anni)	Miscela fra alta a bassa probabilità	Più anziano (> 60 anni)
Modico fumatore (< 30 pack/years e ha smesso da almeno 15 anni)		Forte fumatore (> 30 pack/years)
Nessun CA precedente		CA precedente
Piccola dimensione		Grande dimensione
Margini regolari		Margini irregolari
NON al lobo superiore		Lobo superiore

BIBLIOGRAFIA

- 1) MACMAHON, HEBER, ET AL. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the Fleischner Society 2017. *Radiology* (2017): 161659.
- 2) GOULD, MICHAEL K., ET AL. Recent trends in the identification of incidental pulmonary nodules. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192.10 (2015): 1208-1214.
- 3) OST, DAVID, ALAN M. FEIN, AND STEVEN H. FEINSILVER. The solitary pulmonary nodule. *New England Journal of Medicine* 348.25 (2003): 2535-2542.
- 4) HOREWEG, NANDA, ET AL. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening. *The Lancet Oncology* 15.12 (2014): 1332-1341.
- 5) YANKELEVITZ, DAVID F., ET AL. CT screening for lung cancer: nonsolid nodules in baseline and annual repeat rounds. *Radiology* 277.2 (2015): 555-564.
- 6) VAN RIEL, SARAH J., ET AL. Observer variability for classification of pulmonary nodules on low-dose CT images and its effect on nodule management. *Radiology* 277.3 (2015): 863-871.
- 7) MCWILLIAMS, ANNETTE, ET AL. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *New England Journal of Medicine* 369.10 (2013): 910-919.
- 8) HOREWEG, NANDA, ET AL. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187.8 (2013): 848-854.
- 9) HOREWEG, NANDA, ET AL. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187.8 (2013): 848-854.
- 10) HAIMAN, CHRISTOPHER A., ET AL. Ethnic and racial differences in the smoking-related risk of lung cancer. *New England Journal of Medicine* 354.4 (2006): 333-342.