

L'imaging e lo screening per il tumore del polmone

Matteo Giaj Levra¹, Marina Longo¹, Enrica Capelletto¹, Simonetta Grazia Rapetti¹, Silvia Novello¹

Abstract

Lung cancer is the main cause of death for neoplasia in the world. Hence it's growing the necessity to investigate screening tests to detect tumoral lesions at the early stages: several trials have been performed to establish the best method, target and frequency of the screening to offer. CT, X-ray, PET, sputum cytology and CAD software are here analyzed, together with the associated statistics and bias.

Keywords: lung cancer, screening, bias
Imaging and screening in lung cancer
CMI 2008; 2(4): 193-203

¹ Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, SSD Oncologia Polmonare. AUO San Luigi, Orbassano

PREMESSA

Il tumore del polmone, responsabile di più di 1.000.000 di vittime all'anno, è la principale causa di morte per neoplasia nel mondo: nel 2003 i casi diagnosticati in tutto il mondo sono stati più di 1.300.000, e nel 2007 solo negli Stati Uniti le diagnosi sono state superiori a 200.000 casi, con circa 160.000 decessi correlati, cifre più alte di quelle rilevate complessivamente per il tumore della mammella, della prostata e del colon [1,2].

La diffusione dell'abitudine tabagica è da ritenersi la causa principale di questa pandemia: fin dai primi anni '50 studi epidemiologici caso-controllo e di coorte hanno inequivocabilmente stabilito un nesso causale tra il fumo di sigaretta e il tumore polmonare [3]. I tassi di mortalità e di incidenza di questa patologia seguono lo stesso andamento dell'esposizione al fumo di sigaretta nella popolazione e, ad oggi, il fumo è responsabile di più dell'85% delle diagnosi di tumore polmonare [4].

Nel 2004 la spesa per il trattamento del tumore del polmone negli Stati Uniti è stata pari a 9,6 miliardi di dollari, con un costo an-

nuale stimato intorno a 21.000 \$ per ciascun paziente [5,6]. Al momento della diagnosi il 75% circa dei pazienti con tumore del polmone è sintomatico e per lo più inquadrabile in uno stadio di malattia avanzato: questi pazienti non sono quindi candidabili a un possibile approccio radicale come la chirurgia, metodica con cui la sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I varia dal 60 al 75%, a fronte di una sopravvivenza globale a 5 anni del 10% per lo stadio IV [7,8]. In considerazione di questi dati, risulta assolutamente giustificabile l'impegno della ricerca scientifica, volto a identificare una metodica in grado di diagnosticare la malattia in stadio precoce e di abbattere la mortalità a essa correlata. La Tabella I riporta i principali studi condotti sull'argomento in campo radiologico, specificando la tipologia di pazienti arruolati.

LA RADIOGRAFIA DEL TORACE E L'ESAME CITOLOGICO DELL'ESCREATO

L'esame radiografico standard del torace rappresenta tuttora la prima tappa nell'iter

Corresponding author
Dott.ssa Silvia Novello
silvia.novello@unito.it

Studio	Età (anni)	Pazienti sottoposti a screening
<i>Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project</i> [9]	≥ 45	Fumatori e non
<i>Northwest London Mass Radiography Service</i> [10]	≥ 40	Fumatori e non tra i lavoratori in fabbrica
<i>Memorial-Sloan Kettering Cancer Center</i> [12]	≥ 45	Fumatori (≥ 20 pacchi/anno)
Johns Hopkins Hospital [11,14]	≥ 45	Fumatori (≥ 20 pacchi/anno)
<i>Mayo Lung Project</i> [15,16]	≥ 45	Fumatori
Studio PLCO (<i>Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening trial</i>) [18,19]	55-74	Fumatori e non
ALCA (<i>Anti-Lung Cancer Association</i>) [21]	40-79	Fumatori e non
<i>Hitachi Employee's Health Insurance Group</i> [21]	50-69	Fumatori e non
<i>Matsumoto Research Center</i> [21]	40-74	Fumatori e non
ELCAP (<i>Early Lung Cancer Action Project</i>) [22,23]	≥ 60	Fumatori (≥ 10 pacchi/anno)
Mayo Clinic [24-26]	≥ 50	Fumatori (≥ 20 pacchi/anno)
I-ELCAP (<i>International Early Lung Cancer Action Program</i>) [27]	≥ 40	Persone a rischio (per fumo attivo o passivo o per esposizione ad asbesto, berillio, uranio o radon)
Istituto Tumori di Milano [28]	≥ 50	Fumatori (≥ 20 pacchi/anno)
Progetto Tic TAC [29]	≥ 55	Fumatori (20 pacchi/anno)
Studio Depiscan [30]	50-75	Fumatori o ex fumatori (≥ 15 sigarette/giorno per più di 20 anni)
Studio NELSON [31]	50-75	Fumatori o ex-fumatori (≥ 15 sigarette/giorno per più di 25 anni o ≥ 10 sigarette/giorno per più di 30 anni, fumatore che abbia smesso meno di 10 anni fa)
Studio randomizzato danese [31]	50-75	Fumatori (≥ 20 pacchi/anno)
NLST (<i>National Lung Screening Trial</i>)	55-74	Fumatori o ex fumatori
Progetto MILD (<i>Multicentric Italian Lung Detection</i>)	49-75	Fumatori o ex fumatori (che abbiano smesso di fumare meno di 10 anni fa)

Tabella I
Studi condotti e
tipologia di pazienti
arruolati

diagnostico strumentale del paziente con sospetto di neoplasia polmonare, ed è peraltro l'accertamento che solitamente ne pone il primo sospetto in caso di esami eseguiti per altra indicazione.

A partire dagli anni '50 una delle prime applicazioni della radiografia del torace come esame di screening per il tumore polmonare, avviene nell'ambito del *Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project*, condotto in più di 6.000 volontari di sesso maschile [9].

Negli anni '60 e '70 fanno seguito i primi studi randomizzati negli Stati Uniti e in Europa, nei quali viene valutata l'efficacia della radiografia del torace rispetto alle sole visite di controllo. Tra questi spicca lo studio condotto dal *Northwest London Mass Radiography Service*, in cui i soggetti venivano sottoposti o a una radiografia del torace semestrale per un periodo complessivo di 3 anni o a un unico controllo basale. I risultati finali non hanno evidenziato differenze in termini di mortalità per tumore polmonare nei due gruppi [10].

Negli Stati Uniti, gli studi condotti presso il *Memorial-Sloan Kettering Cancer Center* e il *Johns Hopkins Hospital* valutano il

potenziale beneficio dell'esame citologico dell'escreato eseguito unitamente alla radiografia del torace annuale: tutti i volontari venivano sottoposti a una radiografia del torace annuale, e nel braccio sperimentale veniva inoltre effettuato l'esame citologico dell'escreato. I follow-up a 5 e 8 anni non hanno evidenziato differenze nell'incidenza o nella mortalità per tumore del polmone in entrambi i bracci [11-13]. Dallo studio del *Johns Hopkins* emerge inoltre un'elevata incidenza (circa 50%) di tumori intervallari (ossia le neoplasie diagnosticate tra un anno di screening e l'altro) rilevati durante il programma di screening [14].

Nel *Mayo Lung Project* i partecipanti sono stati randomizzati a effettuare la radiografia del torace ogni 4 mesi per 6 anni associata all'esame citologico dell'espettorato oppure il solo radiogramma a cadenza annuale: gli stadi più precoci sono stati identificati nel primo gruppo in assenza, tuttavia, di una riduzione dei tumori diagnosticati in stadio avanzato; a 20 anni di distanza dal termine dello studio è emerso che le morti correlate al tumore del polmone erano superiori nel primo gruppo [15,16].

Tutti questi studi sono stati oggetto di critiche soprattutto da un punto di vista metodologico, perché la potenza statistica non viene considerata adeguata per valutare la reale efficacia della radiografia del torace e perché spesso nel gruppo di controllo c'erano soggetti che effettuavano autonomamente l'esame, al di fuori dello studio [17].

Lo studio PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer screening trial*) è uno studio randomizzato, tuttora in corso, in cui si valuta l'impatto dello screening sulla mortalità per tumore della prostata, del polmone, del colon-retto e dell'ovaio. Per quanto riguarda lo screening per il tumore del polmone, i pazienti randomizzati sono stati più di 150.000, equamente distribuiti tra il braccio sperimentale (che effettuava una radiografia del torace annuale per 3 anni) e il braccio di controllo (che prevedeva unicamente visite di controllo): i dati di prevalenza non differiscono dagli altri studi precedentemente pubblicati [18,19].

In considerazione dei molteplici studi effettuati e dell'omogeneità dei risultati ottenuti, si è concluso che la radiografia del torace in associazione o meno all'esame citologico dell'escreato non può essere consigliato come metodica di screening per il tumore del polmone.

l'USO DELLA TC SPIRALE NELLA DIAGNOSI PRECOCE DEL TUMORE DEL POLMONE

Intorno alla metà degli anni '90 gli studi per la diagnosi precoce del tumore del polmone si sono indirizzati verso l'utilizzo della TC spirale. L'introduzione della TC spirale *monodetector* (o *single slice*) e *multidetector* (o *multislice*) ha permesso di ottenere immagini di elevata qualità diagnostica e di acquisire l'intero volume polmonare con sezioni sottili (3-5 mm) in un singolo atto respiratorio, con la potenzialità di integrare

il piano di valutazione assiale con ricostruzioni multiplanari.

La TC spirale a basso dosaggio (LDTC) si avvale di minori livelli di radiazioni per acquisire un'immagine, rispetto alla TC spirale standard. È inoltre una tecnica più rapida e meno costosa, in grado di rilevare noduli polmonari con una sensibilità quattro volte superiore rispetto alla radiografia del torace [20].

I dati ad oggi disponibili in merito all'utilizzo della TC come test di screening si basano su studi osservazionali, che forniscono importanti informazioni in termini di sopravvivenza, mentre un eventuale impatto sulla mortalità per tale patologia sarà evincibile unicamente dagli studi randomizzati attualmente in corso nel mondo.

I primi dati relativi alla TC spirale derivano da programmi di screening condotti in Giappone da diversi centri, tra i quali l'*Anti-Lung Cancer Association* (ALCA), l'*Hitachi Employee's Health Insurance Group* (Hitachi) e il *Matsumoto Research Center* (Matsumoto): negli studi ALCA e Matsumoto veniva inoltre effettuato l'esame citologico sull'escreato. Su un totale di 15.050 volontari arruolati, al basale sono state identificate 72 neoplasie (prevalenza 0,4%) di cui 57 in stadio IA (79,1%) (Tabella II).

È importante ricordare che i criteri di inclusione negli studi giapponesi a volte differiscono da quelli statunitensi ed europei: spesso è infatti consentita l'adesione di persone più giovani (con età superiore a 40 anni), non per forza fumatrici o ex forti fumatrici (la percentuale di fumatori in questi studi variava dal 14 al 53%) [21].

Nel 1999 negli Stati Uniti, presso il Cornell Medical Center, iniziava lo studio ELCAP (*Early Lung Cancer Action Project*), nel quale 1.000 volontari asintomatici sono stati sottoposti a screening con una radiografia del torace e una LDCT. La TC si è dimostrata maggiormente sensibile rispetto alla radiografia nell'identificare noduli polmonari non calcifici (23% contro 7%), con un numero

	Soggetti arruolati	Noduli polmonari non calcifici rilevati	Neoplasie diagnosticate	Malattie in stadio I (%)
ALCA/ Hitachi/ Matsumoto	15.050	Nd	72	79,1
ELCAP	1.000	233	27	85
Mayo Clinic	1.520	1.049	25	57
I-ELCAP	31.567	2.832	484	85
Istituto Tumori Milano	1.035	284	11	55
Tic TAC Orbassano (TO)	519	241	5	60

Tabella II

Tumori polmonari precoci rilevati alla TC spirale: prevalenza di più studi osservazionali

totale di neoplasie diagnosticate pari a 27, di cui 23 (85%) in stadio I [22,23].

Poco tempo dopo, presso la Mayo Clinic sono stati arruolati 1.520 soggetti ad alto rischio per insorgenza di tumore polmonare, i quali sono stati sottoposti a una LDCT annuale unitamente all'esame citologico dell'escreato. Il primo anno sono stati identificati 2.244 noduli polmonari non calcifici in 1.000 soggetti: 25 sono stati i pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore (in due casi le diagnosi sono state ottenute mediante l'esame citologico sull'escreato), e 22 di questi sono stati sottoposti a intervento chirurgico [24]. Il 57% dei tumori polmonari non a piccole cellule diagnosticati erano in stadio I [25]. Al termine dei 5 anni di studio il numero totale di neoplasie diagnosticate è stato pari a 68 in 66 soggetti; di queste, 34 sono state rilevate nel corso del primo anno di studio, mentre 3 sono state diagnosi intervallari: 61% erano in stadio I, mentre le patologie in stadio avanzato erano il 33% [26].

Nel 2006 sono stati pubblicati i risultati dello studio I-ELCAP (*International Early Lung Cancer Action Program*), coordinato dalla Cornell University di New York: si trattava di uno studio multicentrico, non randomizzato, comprendente 35 istituti in tutto il mondo. Sono stati sottoposti allo screening con la LDCT 31.567 volontari e le neoplasie diagnosticate sono state 484, di cui 412 in stadio I [27].

In Italia, a partire dal 2000, sono stati condotti parallelamente due studi di fattibilità presso l'Istituto Tumori di Milano e presso l'Ospedale San Luigi di Orbassano (Torino).

Nello studio milanese è stata arruolata una coorte di 1.035 volontari, nella quale si valutava l'efficacia della TC annuale associata o meno alla PET e ad alcuni marcatori oncologici. Lo studio prevedeva l'esecuzione di una TC annuale per 5 anni, e i risultati relativi ai primi due anni sono già stati pubblicati. Nel corso dei primi due anni sono state diagnosticate 22 neoplasie (equamente distribuite per anno), nel 95% dei casi è stato completamente resecato, e di queste il 77% era in stadio I [28].

Nello studio condotto a Orbassano (progetto Tic TAC) sono stati arruolati 519 volontari asintomatici, i quali sono stati sottoposti a una TC spirale per 5 anni; i dati relativi ai primi tre anni sono stati pubblicati. Nel corso del primo anno sono state diagnosticate 5 neoplasie (prevalenza 1%), di cui 4 sottoposte a intervento chirurgico radicale, più 2 casi di iperplasia adenomatosa atipica.

Nei due anni successivi il numero totale di tumori polmonari identificati è stato pari a 6. Tra il terzo e il quarto anno è stato inoltre diagnosticato un tumore intervallare [29].

Per entrambi questi studi è attualmente in corso l'analisi finale dei dati relativi ai 5 anni di screening.

Nel 2007 sono stati pubblicati i primi risultati dello studio Depiscan, un trial randomizzato francese nel quale si valuta l'efficacia della TC rispetto alla radiografia del torace: sono stati arruolati 830 volontari e 765 sono stati randomizzati. Al basale, i soggetti nel braccio TC (n = 336) che presentavano almeno un nodulo polmonare non calcifico erano 152 (45,2%), contro 21 (21,1%) del gruppo valutato con la radiografia del torace. Il numero totale di neoplasie diagnosticate al primo anno è stato pari a 9, di cui 8 diagnosticate con la TC (2,4%) e 1 con la radiografia (0,3%); le neoplasie in stadio I erano pari al 37,5% per il braccio che prevedeva l'utilizzo della TC. Questo studio ha confermato una maggiore sensibilità della LDCT rispetto alla radiografia del torace nel rilevare lesioni polmonari non calcifiche, sebbene i dati riguardanti la percentuale delle neoplasie diagnosticate in stadio precoce differisca dai dati presenti in letteratura [30].

Lo studio NELSON è uno studio randomizzato olandese-belga nel quale sono stati arruolati circa 20.000 volontari selezionati tra 600.000 soggetti attraverso un questionario, che prevede la randomizzazione 1:1 tra la TC (eseguita al basale, al secondo e al quarto anno) e il gruppo di controllo che viene sottoposto a visite periodiche di controllo.

Parallelamente in Danimarca veniva condotto uno studio randomizzato, i cui dati di prevalenza sono stati presentati nel 2007 a Seoul durante il Congresso IASLC (*International Association for the Study of Lung Cancer*): su 4.104 volontari arruolati, 177 soggetti presentavano almeno un nodulo polmonare non calcifico superiore a 5 mm di diametro, e tra questi 17 (0,8%) sono risultati positivi per neoplasia, di cui 7 in stadio IA [31].

Attualmente è in corso presso il *National Cancer Institute* di Bethesda lo studio *NLST* (*National Lung Screening Trial*): si tratta di un trial randomizzato nel quale sono stati arruolati 50.000 volontari, i quali vengono randomizzati a eseguire una radiografia del torace oppure una TC. Obiettivo primario dello studio è valutare se la TC sia in grado di abbattere del 20% la mortalità per tu-

more del polmone rispetto alla radiografia del torace.

In Italia è tuttora possibile partecipare al progetto *MILD* condotto presso l'Istituto Tumori di Milano. In questo studio randomizzato, i volontari vengono sottoposti all'esame con TC spirale a cadenza annuale o biennale unitamente a un programma di prevenzione primaria, mentre il gruppo di controllo effettua visite pneumologiche e prevenzione primaria.

CONTROVERSIE LEGATE ALL'USO DELLA TC

Gli studi non randomizzati sono limitati da diversi *bias* potenziali, che includono il *lead time bias*, il *length time bias* e l'*overdiagnosis bias* (vedi box pag. 200)[32].

Il *lead time bias* è l'errore dovuto all'anticipazione della diagnosi senza modificazione del tempo di morte [33]. La diagnosi precoce del tumore polmonare comporta sempre, per la storia naturale della malattia, una sopravvivenza apparentemente più lunga, anche in assenza di qualunque terapia e anche se la mortalità resta poi invariata.

Il *length-time bias* è l'errore per il quale le malattie a più rapida progressione che manifestino segni e sintomi clinici, potrebbero sfuggire allo screening se insorgessero improvvisamente tra due indagini successive (in tale periodo temporale si parla di "cancro-intervallare"). Considerando infatti lo spettro di aggressività di una patologia, alcune forme a lenta crescita avranno una fase preclinica più lunga e quindi maggiore probabilità di essere identificate allo screening [34].

L'*overdiagnosis bias* è una forma estrema di *length-time bias* e si verifica nelle neoplasie a bassa aggressività, destinate a non manifestarsi clinicamente nell'arco della vita del paziente. Se queste vengono identificate allo screening si avrà un'*overdiagnosis* con conseguente aumento della prevalenza e dell'incidenza, miglior distribuzione dello stadio di malattia e sua resecabilità e miglior sopravvivenza con valori di mortalità tuttavia invariati [18].

In diversi studi pubblicati è stato riportato il tempo medio di raddoppiamento delle neoplasie diagnosticate nel corso dei programmi di screening: nella maggior parte dei casi esso varia tra 100 e 300 giorni per i tumori polmonari non a piccole cellule [35]. In un'analisi condotta sui risultati degli studi della Mayo Clinic e del Memorial

Sloan Kettering Center, Yankelevitz e colleghi hanno calcolato un tempo medio di raddoppiamento delle lesioni neoplastiche di 101 giorni nel primo centro e di 144 nel secondo; solo 4 delle 87 neoplasie diagnosticate nei due trials avevano un tempo di raddoppiamento superiore a 400 giorni. Teoricamente, con un tempo di raddoppiamento di 400 giorni ci vorrebbero all'incirca 8 anni perché un nodulo di 3 mm di diametro aumenti fino a 15 mm e, sulla base di questi dati, si ritiene che una lesione con tempo di raddoppiamento superiore a 400 giorni possa essere considerata come un risultato di un'*overdiagnosis* [36].

Va inoltre tenuta in considerazione la percentuale di falsi positivi correlata all'utilizzo della TC: la frequenza di lesioni polmonari benigne in soggetti forti fumatori e in età superiore a 50 anni è elevata con l'uso di macchinari di ultima generazione a 16 o 64 banchi [37]. Nello studio condotto presso la Mayo Clinic, il 70% dei volontari presentava noduli polmonari non calcifici e solo una piccola parte è stata sottoposta a ulteriori indagini invasive, tra cui l'asportazione, in 8 casi, di lesioni che sono poi risultate di natura benigna [24]. Sebbene la mortalità perioperatoria di questo studio fosse pari all'1,7% (percentuale inferiore rispetto al 3,8% di mortalità post-lobectomia nei centri statunitensi) [38], il problema potrebbe diventare di maggiore rilievo qualora lo screening venisse effettuato in centri non specialistici e con minor esperienza.

In un lavoro pubblicato su *JAMA* nel 2007 venivano valutati e confrontati i risultati di tre programmi di screening (ELCAP, Istituto Tumori e Mayo Clinic): dall'analisi dei dati si è osservato che i volontari sottoposti allo screening per tumore del polmone vanno incontro a una diagnosi di tale patologia in maniera tre volte superiore alla popolazione generale, ma che gli interventi terapeutici per questi soggetti sono 10 volte superiori. A fronte di questi dati non si è osservata tuttavia una riduzione significativa delle neoplasie diagnosticate in stadio avanzato, né delle morti per tumore del polmone [39].

Con la diffusione dei programmi di screening è diventato più frequente il riscontro delle cosiddette *Ground Glass Opacities* (GGOs). Una GGO rappresenta, dal punto di vista radiologico, un'area di addensamento che oscura parzialmente il parenchima sottostante, accentuando le interlinee bronchiali e vascolari. Dal punto di vista cito-istologico è rappresentata da un'area di intrappolamento

Tabella III
Classificazione di
Noguchi [44]

Tipi di adenocarcinoma in fase precoce	Modalità di crescita	Prognosi	GGO: frequenza di riscontro (%)
Tipo A	Proliferazione endo-alveolare minima	Favorevole	94
Tipo B	Proliferazione endo-alveolare moderata	Favorevole	94
Tipo C	Proliferazione endo-alveolare estesa	Favorevole	6
Tipo D	Infiltrazione stromale lieve	Infesta	0
Tipo E	Infiltrazione stromale moderata	Infesta	0
Tipo F	Infiltrazione stromale estesa	Infesta	0

aereo, associato a ispessimento e ingombro delle strutture alveolari e stromali. Le patologie che sottendono questo scompaginamento strutturale possono essere diverse: tra le più frequenti vi sono aree di infiammazione, edema, fibrosi, pre-cancerose (iperplasia adenomatosa atipica, AAH) fino alla proliferazione neoplastica, per lo più come carcinoma bronchiolo-alveolare (BAC) [40].

I noduli polmonari con aspetto a GGO sono un riscontro radiologico frequente in corso di screening con la TC, in quanto dal 19 al 38% delle lesioni identificate hanno tale aspetto. In un lavoro pubblicato dalla dottoressa Claudia Henscke e coll. nell'ambito dello studio ELCAP, le lesioni a vetro smerigliato sono state divise in parzialmente solide e non solide: il 63% delle prime e il 18% delle seconde sono poi risultate essere maligne [41].

Nella casistica di Ha Young Kim circa il 75% di tutte le GGOs esaminate è risultato essere un BAC [42], mentre Hyun e colleghi hanno suddiviso le GGOs in due gruppi sulla base del loro aspetto alla HRCT: tipo *Pure Nodular GGO* (PNGGO) e *Mixed-Nodular GGO* (MNGGO) [43]. Una lesione è MNGGO se opacizza completamente il parenchima polmonare sottostante, mentre nel caso contrario è una PNGGO; le MNGGO hanno un maggior rischio di evolvere in adenocarcinomi o BAC, mentre le PNGGO possono essere precursori di AAH, BAC o di fibrosi focale interstiziale.

A riprova di come un dato iconografico (nodulo *versus* GGO) sottenda a una struttura isto-patologica meritevole di tipizzazione, la classificazione di Noguchi (effettuata su 236 adenocarcinomi operati) descrive come tumori precoci del polmone possano essere differenziati in 6 forme a diversa prognosi, in base alle caratteristiche di crescita della lesione neoplastica (Tabella III) [44,45].

Il problema interpretativo delle GGOs è strettamente correlato alla gestione dei pazienti con tali lesioni, in quanto la loro storia naturale non è ancora completamen-

te chiara: Yang e colleghi suggeriscono un atteggiamento conservativo, considerando il lento tempo di raddoppiamento (813-880 giorni circa), mentre le linee guida stilate dalla Società Giapponese di screening raccomandano l'esecuzione di una biopsia o l'asportazione chirurgica delle GGO con diametro superiore a 10 mm, in quanto considerate lesioni ad alto rischio di malignità. Per le lesioni minori di 10 mm di diametro, queste linee guida consigliano un controllo a 6 mesi di distanza: in caso di aumento dimensionale o di densità, l'approccio chirurgico o bioptico sono raccomandati. In caso di nessun cambiamento, un ulteriore controllo a 6 mesi è raccomandato [46].

Alcune critiche e dubbi sul possibile uso della TC come metodica di screening emergono a seguito di un'analisi del rapporto costo/beneficio: in una simulazione che si basava sui risultati dello studio della Mayo Clinic, il costo dello screening era stimato intorno ai 116.300 \$ per QALY (*Quality-Adjusted Life-Year*) per i soggetti fumatori e 2.322.700 \$ per QALY nei pazienti ex-fumatori. Tali costi sarebbero insostenibili per il Sistema Sanitario di qualunque nazione, rendendo lo screening del tumore del polmone proibitivamente costoso [47]. Tuttavia, analisi economiche condotte in altri programmi di screening presentano risultati completamente differenti: Wisnivesky e coll. hanno stimato una spesa di 2.500 \$ per anni di vita salvata per i volontari dello studio ELCAP, e risultati simili sono stati ottenuti in un'analisi condotta sul programma di screening del dottor Pastorino [27].

Sulla base delle informazioni ad oggi disponibili sull'esposizione a radiazioni ionizzanti, Brenner ha calcolato che se metà della popolazione statunitense ad alto rischio per l'insorgenza del tumore del polmone venisse sottoposta a una TC annuale per 20-25 anni, le neoplasie polmonari legate all'esposizione a radiazioni nel periodo successivo ai 20 anni di screening sarebbero 36.000. È stato inoltre valutato che il rischio aggiuntivo in

una donna fumatrice di 50 anni, sottoposta a TC a basse dosi è pari a 0,85% (95% CI: 0,28%, 2,2%), da sommare al suo rischio di circa 16,9% di sviluppare un tumore polmonare; per un uomo fumatore di 50 anni lo screening annuale aggiunge, invece, un rischio dello 0,23% (95% CI: 0,06%, 0,63%) da aggiungere al suo rischio pari al 25,8% [48]. La Commissione Internazionale di radioprotezione sostiene che, con le attuali tecnologie a disposizione, i casi stimati di neoplasia indotti da radiazioni sono all'incirca 5 su 100.000 soggetti sottoposti allo screening per il tumore del polmone [49].

Tutte le argomentazioni fin qui riportate fanno capire quanto possa essere complicato valutare la reale validità della TC come esame di screening e quanti siano gli elementi di criticità.

In merito all'interpretazione dei dati dello studio *ELCAP*, molto scalpore nel mondo scientifico hanno suscitato le pubblicazioni nell'aprile 2008 sulle riviste *New England Journal of Medicine* e *JAMA*: riesaminando le *disclosure* degli articoli pubblicati dalla dottoressa Henscke e dal dottor Yankelevitz emergeva che non era mai stato dichiarato dagli autori di aver ricevuto finanziamenti da parte della General Electric e da alcune industrie del tabacco [50,51].

NUOVE TECNICHE PER LO SCREENING

La PET (*Positron Emission Tomography*) è una metodica che studia il metabolismo cellulare e che ha trovato largo impiego in oncologia polmonare nella valutazione del nodule polmonare solitario, nel completamento stadiale in pazienti candidati alla chirurgia e nella ristadiazione dopo terapia.

Il valore clinico della PET nella diagnosi differenziale di noduli polmonari non perfettamente definibili dalla TC è stato valutato in numerose meta-analisi, che riportavano una sensibilità e una specificità rispettivamente del 96-97% e del 78-82%, con un'accuratezza del 92% nel caso venga utilizzata la PET-TC [52-54]. Alcuni limiti di questa metodica sono imputabili alla percentuale di falsi positivi, spesso dovuti a processi flogistici, e ai falsi negativi in presenza di alcuni istotipi (ad esempio il BAC) e di lesioni infracentimetriche.

Nello studio condotto presso l'Istituto dei Tumori di Milano, oltre alla TC spirale, era previsto l'utilizzo della PET con FDG

(2-fluoro-2-deoxy-D-glucose) in caso di lesioni polmonari sospette con un diametro superiore a 7mm. Nel corso del primo anno di studio la PET è stata eseguita in 29 soggetti ed è risultata positiva in 11 e diagnostica in 6 casi nei quali la TC non era risultata dirimente; solo 2 sono stati i falsi negativi nel corso dei cinque anni di studio (un adenocarcinoma ben differenziato e un adenocarcinoma con aspetti BAC) [33].

Anche nello studio condotto presso la Mayo Clinic è stata utilizzata la PET in casi selezionati, con un tasso di falsi positivi pari al 32% (tra i quali 4 BAC, un carcinoma squamoso del diametro di 6,5 mm e 2 adenocarcinomi).

La PET non può essere comunque considerata una metodica utilizzabile per lo screening del tumore del polmone.

Sono attualmente in corso studi che valutano l'efficacia della PET/TC e l'utilizzo della [¹¹C]colina per migliorare l'accuratezza diagnostica di lesioni polmonari di piccole dimensioni [55].

Il CAD (*Computer-Aided Detection*) è un software in grado di selezionare lesioni nodulari polmonari non calcifiche e di fornire informazioni morfologiche (numero di calcificazioni, presa di contrasto, densità) e sull'evoluzione nel tempo di lesioni nodulari polmonari non calcifiche [56].

In un studio pubblicato sull'*American Journal of Roentgen*, il sistema CAD integrato all'attività del radiologo era in grado di rilevare un elevato numero di lesioni polmonari del diametro compreso tra 4 mm e 1 cm, dimostrandosi estremamente sensibile nell'identificazione di lesioni polmonari ilari [57].

LE LINEE GUIDA

Le linee guida dell'*American Cancer Society* del 2005 non consigliano lo screening per il tumore del polmone in soggetti asintomatici a rischio. Tuttavia, essendo facilmente accessibile l'esecuzione di radiografie del torace o di LDTC, viene raccomandato al medico di discutere con il paziente dei dati ad oggi disponibili su queste metodiche e di indirizzarlo quindi in strutture adeguate e attrezzate per poter eseguire un completo iter diagnostico-terapeutico, nell'ambito di programmi di screening approvati dal Sistema Sanitario.

CONCLUSIONI

Gli studi non randomizzati hanno evidenziato che lo screening con la TC è in grado di individuare tumori polmonari in stadio precoce in soggetti a rischio. Non esiste tuttavia un'evidenza che questa metodica sia in grado di ridurre la mortalità per il cancro al polmone: risultati maggiormente detta-

gliati ed esaurienti giungeranno dagli studi randomizzati attualmente in corso. Le linee guida sconsigliano l'utilizzo della radiografia e della TC al di fuori di studi controllati e indicano nella prevenzione primaria (cioè l'astensione/cessazione dall'abitudine tabagica) lo strumento ad oggi disponibile per l'abbattimento della mortalità per il tumore del polmone.

Possibili bias [58]

Lead-time bias

La sopravvivenza specifica per il cancro al polmone è misurata dal momento della diagnosi di cancro al polmone al momento della morte. Se il cancro al polmone viene scoperto mediante screening prima del manifestarsi dei sintomi, allora il lead time nella diagnosi equivale al periodo che intercorre tra il rilevamento mediante screening e la comparsa dei primi segni/sintomi. Anche se il trattamento precoce non ha dato benefici, la sopravvivenza delle persone sottoposte a screening è più lunga solo per l'aggiunta del lead time. Per dare un reale beneficio, i test di screening devono rivelare la malattia prima che i segni o i sintomi si manifestino, e devono portare a una diminuzione della mortalità.

Length-time bias

Si riferisce alla tendenza del test di screening di rilevare i tumori che impiegano più tempo a diventare sintomatici, cioè i tumori più indolenti, che crescono più lentamente. Non tutti i tipi di cancro hanno lo stesso comportamento: alcuni sono molto aggressivi, mentre altri crescono più lentamente. Quelli che crescono lentamente, sono i più facili da rilevare perché hanno un lungo periodo presintomatico nel quale sono rilevabili. Quindi i test di screening rilevano più tumori che crescono lentamente rispetto a quelli che crescono velocemente. La sopravvivenza nei pazienti con tumori scoperti tramite lo screening è più lunga in parte perché i tumori sottoposti a screening sono più indolenti: ma le aumentate sopravvivenze non possono essere attribuite con accuratezza al trattamento precoce.

Overdiagnosis bias

È una forma estrema di length bias in cui il test di screening rileva un cancro al polmone che non è letale, cioè un cancro che si comporta come un processo benigno e non provoca la morte dell'individuo. Si muore con questo processo benigno (talvolta chiamato pseudodisease), non a causa di esso. Si presenta come un cancro sia a occhio nudo, sia al microscopio, ma non ha la potenzialità di uccidere. Quando un test di screening rileva un tumore di questo tipo, sembra che esso sia stato trattato con successo, facendo apparire efficace il test di screening, quando in effetti esso ha rilevato qualcosa di non letale.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 31-64
2. http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0_2007.asp?sitearea=STT&level=1
3. Samet JM. Epidemiology of lung cancer. New York: Marcel Dekker, 1994
4. Wingo PA, Ries LA, Giovino GA, Miller DS, Rosenberg HM, Shopland DR et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1973-1996, with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-90
5. Hillner BE, McDonald MK, Desch CE, Smith TJ, Penberthy LT, Maddox P et al. Costs of care associated with non-small-cell lung cancer in a commercially insured cohort. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1420-4

6. National Cancer Institute, NIH, DHHS. Cancer trends progress report: 2005 update. Bethesda: NIH, 2005
7. Goya T, Asamura H, Yoshimura H, Kato H, Shimokata K, Tsuchiya R et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: a Japanese lung cancer registry study. *Lung Cancer* 2005; 50: 227-34
8. Harpole DH Jr, Herndon JE 2nd, Young WG Jr, Wolfe W, Sabiston D. Stage I non small cell lung cancer: a multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence. *Cancer* 1995; 76: 787-96
9. Boucot KR, Weiss W. Is curable lung cancer detected by semiannual screening? *JAMA* 1973; 224: 1361-5
10. Brett GZ. The value of lung cancer detection by 6-monthly chest radiographs. *Thorax* 1968; 23: 414
11. Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 549-54
12. Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York. *Chest* 1984; 86: 44-53
13. Melamed MR. Lung cancer screening results in the National Cancer Institute New York study. *Cancer* 2000; 89 (11 Suppl): 2356-62
14. Tockman M. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins study. *Chest* 1986; 89: 325S
15. Fontana RS, Sanderson DR, Taylor WF, Woolner LB, Miller WE, Muhm JR et al. Early lung cancer detection: results of the initial (prevalence) radiologic and cytologic screening in the Mayo Clinic study. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 561-5
16. Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, Williams DE, Fontana R, Taylor WF et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308-16
17. Sobue T, Moriyama N, Kaneko M. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: antilung cancer association project. *J Clin Oncol* 2002; 20: 911-20
18. Oken MM, Marcus PM, Thomas PH. Baseline chest radiograph for lung cancer detection in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1832-9
19. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al. Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21(6 Suppl): 273S-309S
20. Rusinek H, Naidich DP, McGuinness G, Leitman BS, McCauley DI, Krinsky GA et al. Pulmonary nodules detection: low dose versus conventional CT. *Radiology* 1998; 209: 243-9
21. Gomez M, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Med Sci* 2008; 335: 46-50
22. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105
23. Henschke CI. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Cancer* 2000; 89: 2474-82
24. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Sloan JA, Sykes AM et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* 2003; 226: 756-61
25. Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 508-13
26. Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL et al. CT screening for lung cancer: 5-year prospective experience. *Radiology* 2005; 235: 259-65
27. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, Pasmantier MW, Smith JP et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006; 355: 1763-71
28. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet* 2003; 362: 593-7
29. Novello S, Fava C, Borasio P, Dogliotti L, Cortese G, Crida B et al. Three-year findings of an early lung cancer detection feasibility study with low-dose spiral computed tomography in heavy smokers. *Annals of oncology* 2005; 16: 1662-6

30. Blanchon T, Bréchet JM, Grenier PA, Ferretti GR, Lemarié E, Milleron B et al. Baseline results of the Depiscan study: a French randomized pilot trial of lung cancer screening comparing low dose CT scan (LDCT) and chest X-ray (CXR). *Lung Cancer* 2007; 58: 50-8
31. Pedersen JH, Dirksen A, Hansen H, Bach KS, Tonnesen P, Brodersen J et al. The Danish randomized lung cancer CT screening trial. Results at baseline: A7-01. *JTO* 2007; 2: S 329 (abstract A7-01)
32. Patz E Jr, Goodman P, Bepler G. Screening for lung cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1627-33
33. Hutchinson GB, Shapiro S. Lead time gained by diagnostic screening for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41: 665-681
34. Zelen M. Theory of early detection of breast cancer in the general population. In: Henson JC, Mattheim WH, Rozenzweig M. Breast cancer: trends in research and treatment. *New York Raven* 1976; 287-300
35. Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 4988S-4992S
36. Yankelevitz DF, Kostis WJ, Henschke CI, Heelan RT, Libby DM, Pasmantier MW et al. Overdiagnosis in chest radiographic screening for lung carcinoma: frequency. *Cancer* 2003; 97: 1271-5
37. Pastorino U. Early detection of lung cancer. *Respiration* 2006; 73: 5-13
38. Crestanello JA, Allen MS, Jett JR. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 254-9
39. Bach PB, Jett JR, Pastorino U. Computed tomography screening and lung cancer outcomes. *JAMA* 2007; 297: 953-61
40. Park CM, Im JG, Lee HJ, Lee CH, Chun EJ, Im JG. Nodular ground glass opacity at thin section CT: histologic correlation and evaluation of change at follow up. *Radiographics* 2007; 27: 391-408
41. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR* 2002; 178: 1053-7
42. Kim HY, Shim YM, Lee KS, Han J, Yi CA, Kim YK. Persistent pulmonary nodular ground glass opacity at thin section CT: histopathologic comparisons. *Thoracic Imaging* 2008; 245: 267-275
43. Lee HJ, Goo JM, Lee CH, Yoo CG, Kim YT, Im JG. Nodular Ground Glass Opacity on thin-section CT: size change during follow-up and pathological results. *Korean J Radiol* 2007; 5: 22-37
44. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S et al. Small adenocarcinoma of the lung: characteristics and prognosis. *Cancer* 1995; 75: 2844-52
45. Oda S, Awai K, Liu D. Ground glass opacities on thin sections helical CT: differentiation between bronchioloalveolar carcinoma and atypical adenomatous hyperplasia. *AJR* 2008; 190: 1363-8
46. The Japanese Society of CT Screening: The management of patients with GGO. Published 2005. Disponibile su: http://www.jscts.org/jp/guideline/a_html (ultimo accesso 9 settembre 2008)
47. Mahadevia PJ, Fleisher LA, Frick KD. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smoker: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003; 289: 313-22
48. Brenner DJ. Radiation risks potentially associated with low-dose CT screening of adult smokers for lung cancer. *Radiology* 2004; 231: 440-5
49. Diderich S, Wormanns D, Heindel W. Low-dose CT: new tool for screening lung cancer? *Eur Radiol* 2001; 11: 1916-24
50. Goldberg P. NEJM says Henschke conflicts irrelevant; propriety of granting CME questioned. *Cancer Letter* 2008; 34: 1
51. Henschke CI, Yankelevitz DF. Unreported financial disclosures. *JAMA* 2008; 299: 1770
52. Hellwig D, Ukena D, Paulsen F. Onko-PET der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin: Meta-analysis of the efficacy of positron emission tomography with F-18-fluorodeoxyglucose in lung tumors. Basis for discussion of the German Consensus Conference on PET in Oncology 2000. *Pneumologie* 2001; 55: 367-77
53. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 914-24
54. Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L et al. Use of a corrected standardized uptake value based on the lesion size on CT permits accurate characterization of lung nodules on FDG-PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1639-47

55. Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL, Fueger BJ, Phelps ME et al. Presurgical staging of non-small cell lung cancer positron emission tomography, integrated positron emission tomography/CT, and software image fusion. *Chest* 2005; 128: 2289-97
56. Li Q. Recent progress in computer aided diagnosis of lung nodules on thin section CT. *Comput Med Imaging Graph* 2007; 31: 248-57
57. Yuan R, Vos PM, Cooperberg PL. Computer-aided detection in screening CT for pulmonary nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 1280-7
58. <http://www.cancer.gov/nlst/what-is-nlst>