

MANAGEMENT DEL NODULO POLMONARE RICONTRATO INCIDENTALMENTE

Il riscontro occasionale in Pazienti asintomatici di uno o più noduli polmonari all'esame TC del torace rappresenta un evento comune, con una stima di prevalenza del 8-51% di riscontrare almeno un nodulo, a seconda degli studi considerati (dati derivati da studi di screening e non da studi sulla popolazione generale) [1]. In più del 96% dei casi i noduli polmonari incidentali presentano un diametro < 10 mm e, tra questi, il 72% ha un diametro anche inferiore (< 5 mm) [2]. Questo dimostra che il principale problema è rappresentato dalla gestione dei noduli polmonari incidentali di piccole dimensioni. Di contro, tuttavia, il tasso di malignità di tali noduli è relativamente basso, con un range del 1-12% [1], a seconda dei diversi studi considerati.

I principali obiettivi da porsi nel management del nodulo polmonare sono due, ovvero identificare quei soggetti con lesioni maligne che possono beneficiare di un trattamento chirurgico potenzialmente curativo ed evitare di effettuare procedure invasive nei soggetti con lesioni di natura benigna.

Il nodulo polmonare può avere un aspetto densitometrico in TC variabile ed essere solido, non solido o parzialmente solido. La probabilità di malignità di noduli con diverse caratteristiche densitometriche è variabile (63% per i noduli parzialmente solidi, 18% per i non solidi e 7% per i solidi) [3]. Pertanto, il management di noduli con differente densità deve essere diversificato.

Di seguito sono riportate le linee guida attualmente in uso per i noduli polmonari solitari incidentali solidi, non solidi e parzialmente solidi.

NODULI SOLIDI

Il corretto management del Paziente con un nodulo polmonare solido incidentale inizia con un'accurata valutazione della probabilità di malignità del nodulo, in base alla presenza di fattori di rischio del Paziente e alle caratteristiche radiologiche del nodulo.

I fattori di rischio per il tumore polmonare includono l'età avanzata, l'abitudine tabagica, l'esposizione ad asbesto-radon-uranio, la presenza di fibrosi polmonare e una storia familiare positiva per neoplasia, anche se l'esposizione al fumo di sigaretta resta il principale fattore di rischio per tumore polmonare. In base a queste informazioni, i Pazienti vengono distinti in 2 gruppi: Pazienti ad alto rischio e Pazienti a basso rischio. I Pazienti ad alto rischio sono coloro che hanno una storia di fumo rilevante, età > 40 anni e hanno parenti di primo grado con anamnesi positiva per neoplasia. Sono invece considerati Pazienti a basso rischio coloro che non hanno una storia significativa di fumo, hanno età < 40 anni e non hanno altri fattori di rischio noti.

Le caratteristiche radiologiche del nodulo da prendere in considerazione sono le dimensioni, la morfologia e la sede, i margini, l'enhancement, l'eventuale crescita e l'attività metabolica.

Per quanto riguarda le *dimensioni* del nodulo, è ben noto dalla letteratura che la probabilità di malignità cresce in modo proporzionale alle dimensioni del nodulo (0-1% per i noduli < 5 mm, 6-28% per i noduli tra 5 e 10 mm, 41-64% per i noduli tra 10 e 20 mm, 67-82% per i noduli con diametro > 20 mm)[4]. In termini di *morfologia e sede* dei noduli, un recente studio di Ahn et al [5] ha dimostrato che in presenza di un nodulo con morfologia triangolare o ovoidale, localizzato in sede subpleurica o iuxtascissurale, si può ipotizzare con elevata probabilità la natura benigna della lesione (linfonodo intraparenchimale).

Per quanto riguarda i *margini* del nodulo, i dati riportati in sei diversi studi condotti su noduli polmonari riscontrati incidentalmente o nel corso di programmi di screening dimostrano un rischio di malignità pari al 20-30% per i noduli con margini lisci ed un rischio maggiore, dal 33 al 100%, per i noduli a margini irregolari, lobulati o spiculati, a seconda degli studi considerati, con maggiore probabilità di malignità (valore predittivo positivo del 90%) riportata in presenza di spicature.

Per quanto riguarda la valutazione della vascolarizzazione del tumore mediante TC dinamica con mdc, il razionale è che i noduli maligni dovrebbero dimostrare un più elevato valore di enhancement rispetto ai

noduli benigni. In letteratura sono stati utilizzati diversi cut-off di *enhancement* netto per differenziare le lesioni maligne da quelle benigne. Con la TCMD, utilizzando un cut-off di *enhancement* ≥ 25 UH, sono stati dimostrati valori relativamente bassi di accuratezza diagnostica (78%) e valori bassi di specificità (54%), ma elevata sensibilità (99%) e valore predittivo negativo (98%) nell'escludere la malignità. Più recentemente altri studi [6,7] sono stati condotti valutando non solo il pattern di wash-in ma anche quello di wash-out del nodulo, riportando valori di accuratezza diagnostica maggiori, sino al 92%.

Per quanto riguarda la *crescita* del nodulo, il metodo volumetrico tridimensionale è quello oggi considerato più accurato rispetto alle sole misurazioni bidimensionali, che sono gravate da una elevata variabilità interosservatore e considerate, pertanto, poco attendibili nel follow-up. La crescita viene valutata in termini di tempo di raddoppiamento o Volume Doubling Time (VDT), che corrisponde al tempo necessario al nodulo per raddoppiare il proprio volume. Un VDT compreso tra 20 e 300 giorni è in genere indicativo di malignità [8].

La valutazione dell'*attività metabolica* del nodulo, mediante esame PET-TC con ^{18}F -FDG, è utilizzata nella pratica clinica per la caratterizzazione del nodulo polmonare solitario. Tale metodica mostra elevati valori di sensibilità (96%) nell'identificare una lesione maligna ma intermedia specificità (88%), con un'accuratezza diagnostica complessiva del 93% [9]. Come è noto, infatti, sono possibili risultati falsi positivi (infezioni, patologie infiammatorie e granulomatose), così come risultati falsi negativi (carcinoma tipico, adenocarcinoma non invasivo con pattern di crescita lepidica ed aspetto non solido, adenocarcinoma mucinoso, lesioni maligne con diametro < 10 mm).

Linee Guida

Allo stato attuale le raccomandazioni per i noduli polmonari solidi indicano la necessità di una caratterizzazione istologica in caso di crescita del nodulo (a meno che non esistano precise controindicazioni) e di un follow-up di 2 anni come limite per ritenere un nodulo solido stabile e, pertanto, non meritevole di ulteriori indagini diagnostiche. Sono stati fatti notevoli sforzi per ridurre la frequenza e la durata del follow-up.

Due sono le principali linee guida basate sulle evidenze cliniche della letteratura per il management del nodulo polmonare solido indeterminato ed incidentale, che tengono conto delle dimensioni del nodulo e dei fattori di rischio individuali del Paziente, quelle della Fleischner Society e quelle dell'ACCP (American College of Chest Physicians). Le linee guida della **Fleischner Society**, proposte nel 2005, sono relative alla gestione dei noduli polmonari solidi con diametro ≤ 8 mm, per i quali si pone indicazione al follow-up con TC (Tabella 1) [10]. I Pazienti vengono classificati in 2 gruppi in base ai fattori di rischio individuali: Pazienti ad alto rischio (storia di fumo rilevante, età > 40 anni, parenti di primo grado con anamnesi positiva per neoplasia) e Pazienti a basso rischio (non fumatori o con storia non significativa di fumo, età < 40 anni, assenza di ulteriori fattori di rischio noti). Si noti che la frequenza del follow-up TC aumenta con il crescere delle dimensioni del nodulo e se il Paziente è ad alto rischio. Inoltre, per i noduli con diametro maggiore di 8 mm non sono state previste indicazioni specifiche, potendo essere valido sia un follow-up sino a 24 mesi così come altre opzioni, quali la TC con mdc, la PET o la biopsia, a seconda dell'expertise locale o delle apparecchiature disponibili. Le linee guida dell'**ACCP**, pubblicate nel 2007, hanno integrato le linee guida della Fleischner Society con raccomandazioni dettagliate anche per i noduli polmonari solidi aventi diametro $>$ di 8 mm (Tabella 2) [11]. I Pazienti vengono stratificati in base alla probabilità di malignità del nodulo. La probabilità viene calcolata mediante un'analisi di regressione logistica multipla che sfrutta alcuni fattori predittivi di malignità, quali l'età, il numero di sigarette fumate/anno, la storia di pregresse neoplasie, le dimensioni del nodulo, la presenza di spicature e la localizzazione ai lobi superiori. Il valore di probabilità risultante dall'analisi viene classificato in bassa, intermedia ed alta probabilità, con valori rispettivamente inferiori al 5% (bassa), compresi tra il 5 ed il 60% (intermedia) e superiori al 60% (alta). Nei Pazienti con bassa probabilità è indicato un follow-up TC sino a 2 anni, mentre nei Pazienti con probabilità intermedia si pone indicazione ad ulteriori indagini diagnostiche che, se negative, non escludono definitivamente la malignità e pongono indicazione al follow-up TC e, se positive, danno indicazione ad effettuare la biopsia e, in caso di malignità, l'intervento chirurgico. Nei Pazienti con alta probabilità di

malignità si pone direttamente indicazione alla biopsia. Considerando che differenti strategie diagnostiche sono associate ad un outcome simile in molti Pazienti, la decisione su come procedere dovrebbe tener conto anche delle preferenze del Paziente.

NODULI NON SOLIDI

Le linee guida per il management dei noduli polmonari non solidi, anche definiti come noduli di puro "ground glass" (pure GGN), sono state proposte da Godoy MCB e Naidich DP nel 2009 [12] e recentemente revisionate dai medesimi Autori e pubblicate su Journal of Thoracic Imaging del luglio 2012 [13]. A differenza delle linee guida per i noduli solidi, quelle per i noduli non solidi non si basano sulla distinzione in Pazienti ad alto rischio e a basso rischio, data l'elevata incidenza di adenocarcinomi (istotipo che mostra frequentemente aspetto di nodulo solitario periferico non solido o parzialmente solido) in Pazienti giovani e in Pazienti non fumatori. Inoltre, a differenza dei noduli solidi, il follow-up a 2 anni non è sufficiente per definire benigna una lesione non solida e dovrebbe continuare per oltre 3 anni. Le linee guida per i noduli non solidi si basano sulle dimensioni del nodulo (Tabella 3); se il nodulo ha un diametro < a 5 mm, non è necessario alcun follow-up perché tale lesione ha un'elevata probabilità di rappresentare un'iperplasia adenomatosa atipica (AAH), che non ha tendenza alla trasformazione maligna, questo a meno che il Paziente non sia inserito in un contesto di screening; se il nodulo ha un diametro di 5 mm, è necessario dimostrare con un follow-up se si risolve o persiste, perché in quest'ultimo caso può rappresentare una AAH o un adenocarcinoma in situ (AIS). Sebbene una piccola percentuale di questi noduli si dimostra essere degli adenocarcinomi invasivi, l'approccio invasivo (biopsia/chirurgia) non è indicato a meno che la lesione aumenti di dimensioni o mostri la comparsa di una componente solida nel contesto. Il follow-up TC, il cui esatto timing non è stato ancora definito, deve essere sempre effettuato con scansioni ad alta risoluzione, al fine di poter adeguatamente confrontare le dimensioni e le caratteristiche delle lesioni non solide nel tempo e, possibilmente, a bassa dose. Si noti che nella gestione del nodulo non solido la PET-TC non svolge alcun ruolo né al fine di escludere la malignità (anche l'adenocarcinoma invasivo può essere non captante alla PET con FDG) né al fine di una stadiazione, data la bassa probabilità che tali lesioni, se maligne, si associno alla presenza di metastasi linfonodali o a distanza.

NODULI PARZIALMENTE SOLIDI

I noduli parzialmente solidi, a prescindere dalle dimensioni, rappresentano neoplasie invasive con sufficiente probabilità da rendere necessaria un'ulteriore valutazione nel caso in cui ad un iniziale follow-up con TC a bassa dose a 3 mesi non si siano risolti. Se dopo 3 mesi il nodulo rimane invariato o aumenta nelle dimensioni viene definito **persistente** ed è meritevole di resezione chirurgica, preceduta o meno da un esame PET-TC di staging preoperatorio, data l'alta probabilità di malignità (Tabella 3). Nel caso in cui, invece, il nodulo parzialmente solido scompare o si riduca nelle dimensioni viene definito **transitorio** e non necessita di ulteriore follow-up. I dati riportati da un recente studio di Lee et al [14] hanno dimostrato come i margini spiculati, il broncogramma aereo e la retrazione pleurica siano correlati con la persistenza del nodulo, mentre, il sesso maschile, l'età giovanile, la storia di fumo, l'eosinofilia plasmatica, la molteplicità delle lesioni ed i margini sfumati ed irregolari siano fattori associati più frequentemente a lesioni transitorie. Sulla base di tali criteri gli Autori di questo lavoro hanno dimostrato che l'82% dei noduli parzialmente solidi possono essere correttamente classificati come transitori, anche se i risultati ottenuti meritano ulteriori conferme su casistiche più ampie.

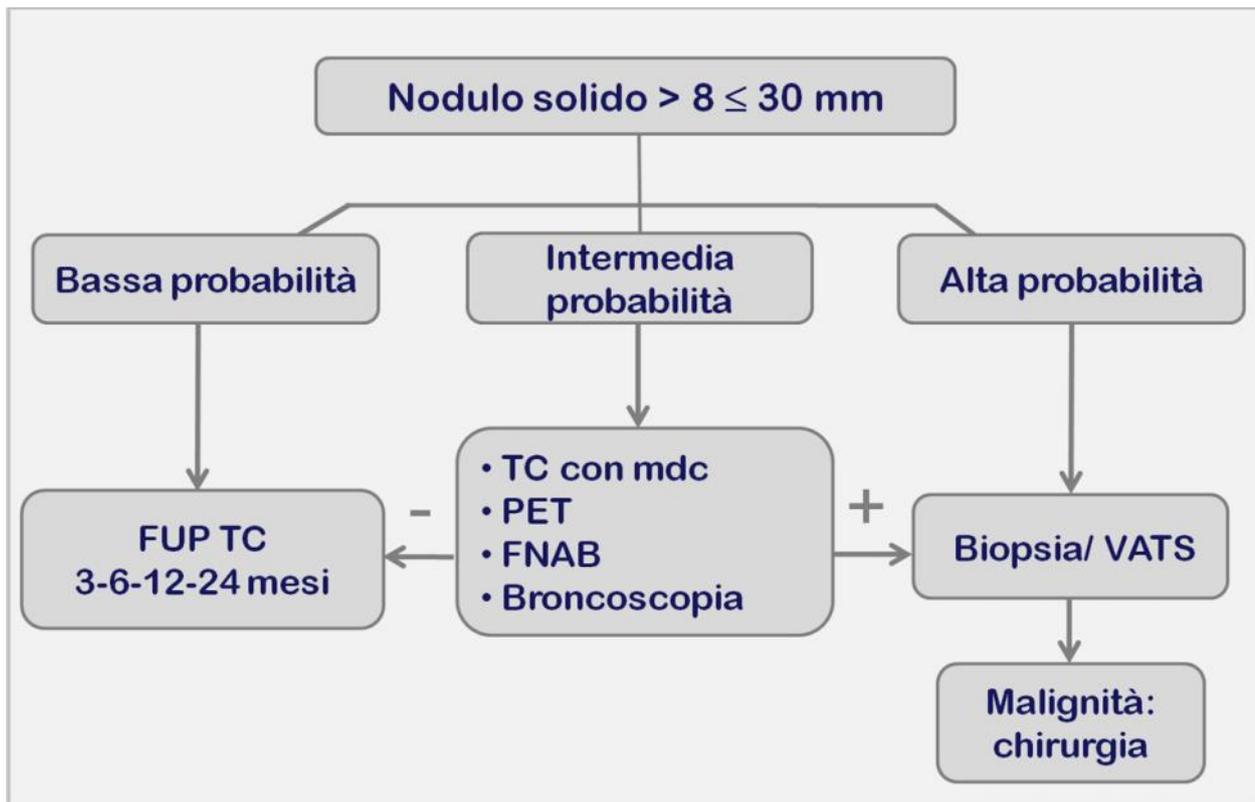
Al termine di questa review della letteratura sulle linee guida per il management dei noduli polmonari, è necessario constatare che, almeno per quanto riguarda le linee guida pubblicate da tempo, quali quelle della Fleischner Society, in letteratura sia stato dimostrato che benché largamente conosciute, non vengano applicate correttamente nella pratica clinica [15-16]. In tale contesto, l'impiego delle linee guida dovrebbe essere invece incoraggiato per i benefici che se ne possono trarre, in termini di riduzione del numero di esami TC nel follow-up, soprattutto per i noduli di piccole dimensioni, di riduzione dell'esposizione alle radiazioni per i Pazienti giovani e di riduzione dei costi.

Tabella 1. Linee Guida proposte dalla Fleischner Society (2005)

NODULO SOLIDO	≤ 4 mm	Basso Rischio: non FUP
		Alto Rischio: FUP TC a 12 mesi; se stabile, non ulteriore FUP
	> 4-6 mm	Basso Rischio: FUP TC a 12 mesi; se stabile, non ulteriore FUP
		Alto Rischio: iniziale FUP TC a 6-12 mesi, poi a 18-24 mesi se stabile
	> 6-8 mm	Basso Rischio: iniziale FUP TC a 6-12 mesi, poi a 18-24 mesi se stabile
		Alto Rischio: iniziale FUP TC a 3-6 mesi, poi a 9-12 e a 24 mesi se stabile

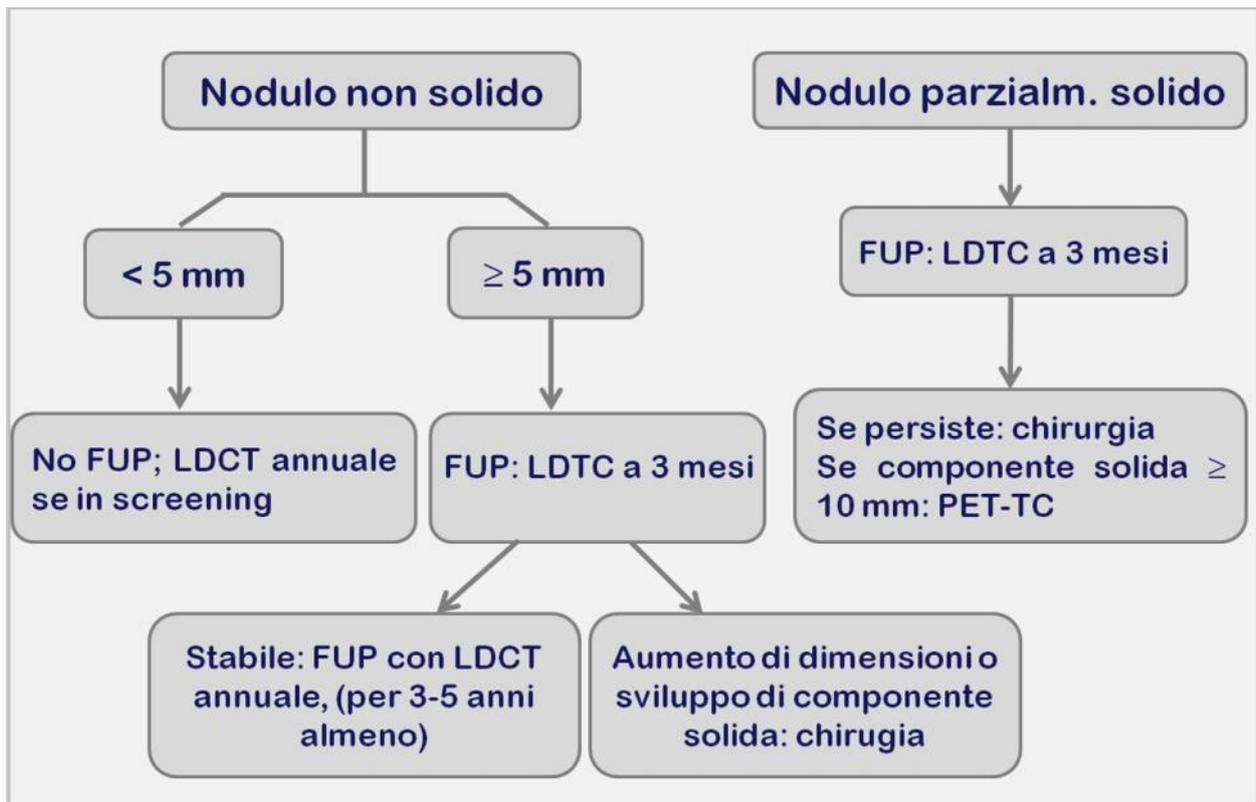
Legenda: FUP = follow-up

Tabella 2. Linee Guida proposte dall'ACCP (2007)



Legenda: FUP = follow-up; FNAB = fine-needle aspiration biopsy; VATS = video-assisted thoracoscopic surgery

Tabella 3. Linee Guida per i noduli non solidi e parzialmente solidi



Legenda: FUP = follow-up; LDCT = TC a bassa dose

Bibliografia

1. Wahidi MM, Govert JA, Ranjit K, Goudar Rk et al. Evidence for the Treatment of Patients With Pulmonary Nodules: When Is It Lung Cancer?: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). *Chest* 2007; 132:94S-107S.
2. Edey AJ, Hansell DM. Incidentally detected small pulmonary nodules on CT. *Clin Radiol* 2009; 64:872-884.
3. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: Frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR* 2002; 178:1053-1057.
4. Austin JHM. The incidental Small Pulmonary Nodule and the Fleischner Criteria 5 years later. Have we learned anything more? *J Thorac Imaging* 2011; 2: 88-89.
5. Ahn MI, Gleeson TG, Chan IH et al. Perifissural nodules seen at CT screening for lung cancer. *Radiology* 2010; 254:949-956.
6. Jeong YJ, Lee KS, Jeong SY, et al. Solitary pulmonary nodule: characterization with combined wash-in and wash-out features at dynamic multi-detector row CT. *Radiology* 2005; 237:675–683.
7. Yi CA, Lee KS, Kim EA, et al. Solitary pulmonary nodules: dynamic enhanced multi-detector row CT study and comparison with vascular endothelial growth factor and microvessel density. *Radiology* 2004; 233:191–199.
8. Hasegawa M, Sone S, Takashima S, et al. Growth rate of small lung cancers detected on mass CT screening. *Br J Radiol* 2000; 73:1252–1259.
9. Yi CA, Lee KS, Kim B-T, et al. Tissue characterization of solitary pulmonary nodule: comparative study between helical dynamic CT and integrated PET/CT. *J Nucl Med* 2006; 47:443 -450.
10. MacMahon H, Austin JH, Gamsu G et al. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2005; 237:395-400.
11. Gould MK, Fletcher J, Iannettoni MD et al. Evaluation of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest* 2007 Sep; 132:108S-130S.
12. Godoy MCB and Naidich DP. Subsolid pulmonary nodules and the spectrum of peripheral adenocarcinomas of the lung: recommended interim guidelines for assessment and management. *Radiology* 2009; 253:606-622.
13. Godoy MCB and Naidich DP. Overview and strategic management of subsolid pulmonary nodules. *J Thorac Imaging* 2012;27:240-248.
14. Lee SM, Park CM, Goo JM et al. Transient part-solid nodules detected at screening thin-section CT for lung cancer: comparison with persistent part-solid nodules. *Radiology* 2010; 255:242-251.
15. Esmaili A, Munden RF, Mohammed TL. Small pulmonary nodule management: a survey of the members of the Society of Thoracic Radiology with comparison to the Fleischner Society guidelines. *J Thorac Imaging*. 2011; 26:27-31.
16. Eisenberg RL, Bankier AA , Boiselle PM. Compliance with Fleischner Society Guidelines for management of small lung nodules: a survey of 834 radiologists. *Radiology* 2010; 255:218-224.