

# Diagnosi precoce del tumore polmonare

Ugo Pastorino<sup>\*</sup>, Elisa Calabrò<sup>\*°</sup>

<sup>\*</sup>Chirurgia Toracica, Istituto Nazionale Tumori, Milano

<sup>°</sup>Clinica pneumologica, Università degli Studi di Parma

## Summary

La sopravvivenza complessiva a 5 anni per il tumore polmonare è solo del 10% in Europa e del 15% negli Stati Uniti. Negli ultimi 20 anni i progressi in termini curativi in questo ambito sono stati modesti. La diagnosi tardiva di una malattia già in stadio avanzato rimane la causa principale del fallimento terapeutico. La diagnosi precoce mediante l'utilizzo della TAC spirale a basso dosaggio di radiazioni risulta una delle più promettenti metodiche nell'ambito della ricerca clinica e continui miglioramenti tecnologici potranno rendere questo strumento più efficace della mammografia utilizzata per la diagnosi precoce del tumore alla mammella. Al fine di dimostrare i potenziali benefici della diagnosi precoce in termini di riduzione della mortalità per tumore polmonare, è necessario arruolare un numero ampio di soggetti ad alto rischio in uno studio multicentrico prospettico e randomizzato che associ la prevenzione primaria mediante la disassuefazione da fumo con l'utilizzo della TAC spirale a basso dosaggio di radiazioni, il miglior trattamento del tumore e il minimo danno per i soggetti sani arruolati. Le ricerche di biologia molecolare nell'ambito dei trials sulla diagnosi precoce, che combinano l'analisi genomica e proteomica sul sangue e sull'espettorato, potrebbero migliorare la diagnosi differenziale, definire il rischio individuale dell'incidenza di cancro, spiegare il fallimento e potrebbero aiutare nella formulazione di terapie mirate sulla base del profilo biologico del singolo individuo.

## Historical background

Il carcinoma polmonare è la principale causa di morte per tumori al mondo; si stima che nel terzo millennio oltre 1.300.000 saranno i decessi all'anno per tale patologia [1]. Nel mondo iniziative volte alla prevenzione attraverso la disassuefazione da fumo hanno dato dei buoni risultati in termini di prevalenza di fumatori attivi in alcuni paesi, hanno causato una riduzione della mortalità tra gli uomini in molti paesi europei ma non nelle donne. Nonostante l'impiego di risorse terapeutiche ottimali, il miglioramento della sopravvivenza globale è stata modesta nell'ultima decade. Attualmente più del 90% di tutti i casi diagnosticati in Europa muoiono nell'arco di 5 anni, un valore di molto diverso rispetto alla mortalità per cancro della mammella o del colon [2]. In ogni caso la prognosi del tumore polmonare dipende molto dalla diagnosi precoce e dal trattamento immediato evitando eventuali localizzazioni metastatiche. Quando il tumore è confinato al polmone senza evidenza patologica di noduli metastatici (stage I), il tasso di sopravvivenza a 5 anni dopo resezione chirurgica è maggiore del 60% [3-5], con un

range compreso tra l'80% e il 90% se la dimensione del tumore è inferiore ai 3 cm [6]. Questi dati suggeriscono che la diagnosi precoce e il trattamento chirurgico può migliorare la sopravvivenza del tumore polmonare.

I trials sulla diagnosi precoce con gli esami citologici sull'espettorato e la radiografia del torace non hanno dimostrato una riduzione della mortalità per cancro polmonare [7-10] e gli outcomes negativi di questi ampi studi hanno bloccato ogni sviluppo sui programmi di diagnosi precoce rivolti a questa patologia. In tempi più recenti l'avvento della TAC spirale a basso dosaggio di radiazioni ha generato un rinnovato interesse nei confronti della prevenzione secondaria del tumore polmonare. Infatti, oggi è possibile eseguire una TAC spirale senza mezzo di contrasto in meno di 15 secondi, con dose radiante limitata e costi che sono simili a quelli dello screening mammografico.

### **Use of low-dose spiral CT for early lung cancer detection**

Molti studi pubblicati negli ultimi dieci anni hanno dimostrato l'elevata sensibilità della TAC spirale e i buoni risultati che si ottengono con l'uso sistematico della TAC spirale del torace per la diagnosi precoce su soggetti ad alto rischio. Studiosi giapponesi hanno condotto per primi questa esperienza provando l'inequivocabile evidenza del valore della TAC spirale con un tasso di scoperta di tumori polmonari che è fortemente influenzato dal profilo di rischio della popolazione arruolata in questi screening [11-12]. Nel 1999, l'Early Lung Cancer Action Project (ELCAP) promosso dalla Cornell University di New York ha dimostrato che la TAC spirale possiede elevata accuratezza e sensibilità se paragonata alla radiografia standard del torace nell'identificare tumori di piccole dimensioni ( $56\% \leq 1$  cm) con una resecabilità del 96% e una frequenza di tumori in stage I dell'80% [13]. Affinché si ottenga la migliore performance, la TAC deve essere applicata in maniera intensiva su una grossa fetta di popolazione, con un complesso algoritmo di ricostruzione tridimensionale per la valutazione dell'incremento volumetrico e per un lungo periodo di intervento, mediante valutazione a 3, 6, 12 e 24 mesi. Lavori successivi hanno dimostrato gli stessi risultati ottenuti da altri gruppi negli Stati Uniti e in Europa [Tabella 1], sebbene l'esperienza della Mayo Clinic con la TAC multislice ha dimostrato una frequenza più alta di riscontro di noduli non calcificati, cosa che ha aumentato gli interrogativi sulla difficoltà di una diagnosi differenziale, sull'efficacia e sui costi di un programma di screening [14-19]. La nostra esperienza, iniziata il giugno 2000 su una coorte di 1035 volontari (età:  $\geq 50$  anni, fumo:  $\geq 20$  pacchi/anno), aveva lo scopo di testare il valore della TAC a basso dosaggio di radiazioni eseguita annualmente, associata alla tomografia ad emissione di positroni (PET) e ai biomarkers molecolari [19]. Questo studio è stato il primo studio che ha cercato di semplificare il work-up diagnostico e di migliorare l'accuratezza della TAC spirale nei confronti di noduli polmonari indeterminati, considerando non sospette le lesioni fino a 5 mm (controllati con nuova TAC low-dose a distanza di un anno) e utilizzando la PET al posto dell'agobiopsia percutanea per la valutazione di lesioni non calcifiche con un

diametro  $\geq 7$  mm riscontrate alla TAC. I risultati a due anni hanno confermato la sicurezza di questo approccio conservativo, con 22 casi di tumore diagnosticati, il 95% di resezioni complete e il 77% di stage I (dimensione media del tumore 18 mm).

**Tabella 1 – Diagnosi precoce del tumore polmonare con TAC spirale: risultati iniziali di studi osservazionali**

	Ref.	# soggetti	# con lesioni (%)	# tumori	stage I (%)
Henschke	[13]	1000	233 (23)	27	23 (85)
Sone	[14]	5483	588 (11)	23	23 (100)
Nawa	[15]	7956	541 (7)	36	28 (78)
Sobue	[16]	1611	907 (56)	13	10 (77)
Diederich	[17]	817	350 (43)	12	7 (64)
Swensen	[18]	1520	1049 (69)	26	19 (73)
Pastorino	[19]	1035	284 (27)	11	6 (55)

#### **Accuratezza della TAC spirale e prevalenza di falsi positivi**

La frequenza di lesioni polmonari benigne in soggetti forti fumatori di età  $\geq 50$  anni è una diretta conseguenza della sensibilità della TAC spirale, che risulta essere estremamente elevata con le macchine di ultima generazione (16- o 64-slice). Tuttavia, l'impatto della sensibilità sull'intera performance di un programma di diagnosi precoce condotto su soggetti ad alto rischio dipende in larga misura dall'algoritmo diagnostico che viene utilizzato. Infatti, nell'esperienza della Mayo Clinic che utilizza una TAC multi-slice, la frequenza cumulativa di soggetti con lesioni sospette è del 74% a 5 anni, ma solo il 6% di queste sono maligne, questo comporta un numero inaccettabile di falsi positivi (70%) riscontrati alla TAC [20]. Nel nostro studio, utilizzando una TAC single-slice e un'alta soglia per definire le lesioni sospette, solo il 17% dei soggetti presentano lesioni sospette a 5 anni, il 22% sono lesioni maligne e solo il 13% sono i falsi positivi riscontrati alla TAC [Tabella 2].

Si potrebbe dedurre che una bassa sensibilità della TAC può tradursi in un basso potere detettivo o in un minore potere diagnostico, ma non è questo il caso in quanto la frequenza cumulativa di tumori polmonari, la resecabilità e la proporzione di tumori in stadio iniziale sono quasi identici nei due studi (Tabella 2) [21].

Nell'esperienza del trial di Milano, il relativo ritardo nella diagnosi di tumori polmonari molto piccoli non ha creato effetti sulla loro curabilità: le sei lesioni considerate non sospette al TAC al baseline e risultate maligne al secondo anno presentavano una variazione mediana nel diametro massimo da 5.5 mm a 11.6 mm in 1 anno, tutte sono state trattate con una

lobectomy standard e hanno avuto diagnosi istologica conclusiva di patologia T1N0.

Recenti analisi dello studio ELCAP hanno confermato che noduli non calcifici fino a 5 mm di diametro al baseline non richiedono un intervento immediato ma possono essere rinviate a valutazione TAC dopo 12 mesi [22].

Con una TAC 16-slice l'accuratezza delle immagini è enormemente migliorata al punto che le immagini vanno da uno spessore di 10 mm a quello inferiore a 1mm in un singolo atto respiratorio (12 secondi), permettendo la detezione automatica dei noduli con software CAD, l'immediata ricostruzione 3D su piano assiale, coronale e sagittale e il calcolo dell'incremento volumetrico ai successivi esami (a 3, 6, e 12 mesi) [23-25]. La riproducibilità è correlata alla dimensione del nodulo e al tipo di esame (baseline vs. TAC annuale) [26]. Le variazioni in termini di dimensione con un tempo di raddoppiamento da 30 ai 360 giorni sono sospette per cancro e richiedono ulteriori accertamenti o una biopsia [27].

Lesioni pure non solide (anche dette opacità ground-glass) sono molto difficili da valutare, sia in termini di dimensione che in termini di crescita. Il rischio di malignità di queste lesioni è relativamente basso (10-15%) ma aumenta in rapporto alle dimensioni (>15mm), e sono tipicamente rappresentate dal carcinoma bronchiolo-alveolare ben differenziato (Noguchi A,B) [28]. Lesioni parzialmente solide hanno una più alta probabilità di divenire maligne, e il rischio di cancro si avvicina al 50% anche se di dimensioni inferiori ai 15 mm di diametro, essendo legate alla dimensione e alla crescita della componente solida [29]. Il tempo di raddoppiamento è stato riportato in accordo con la densità: lesioni pure non solide 813 giorni, lesioni parzialmente solide 457 giorni, lesioni solide 149 giorni [30].

Recentemente la società Fleischner ha creato le seguenti raccomandazioni per il trattamento dei noduli polmonari valutati alla TAC in soggetti ad alto rischio: ≤4 mm: follow-up con TAC a 12 mesi; se non vi sono variazioni, nessun follow-up; >4–6 mm: follow-up a 6–12 mesi, se non vi sono variazioni nuovo controllo a 18–24 mesi; >6–8 mm: follow-up a 3–6 mesi poi a 9–12 e a 24 mesi se non vi sono variazioni; >8 mm: TAC dinamica con contrast-enhanced, PET, e/o biopsia, o follow-up a 3, 9, e 24 mesi [31].

## Tabella 2

### Prevalenza delle lesioni sospette e tumori reseccabili del polmone: confronto tra Mayo Clinic e studio di Milano

	Mayo	Milano
	1520	1035
a 5 anni		
Proporzione di soggetti con lesioni	74%	17%
Proporzione di lesioni maligne	6%	22%
a 4 anni		
Numero di tumori polmonari(% partecipanti)	45 (3.0)	33 (3.2)

Proporzione di tumori resecabili (%)	94%	94%
Proporzione di patologia stage I (%)	68%	70%

---

## **Ruolo della PET nella diagnosi precoce del tumore polmonare**

Il valore clinico della PET nella diagnosi differenziale dei noduli polmonari indeterminati riscontrati alla TAC è stata confermata da diverse meta-analisi, che dimostrano una sensibilità del 96-97% e una specificità del 78-82% [32-33], con un'accuratezza del 92% utilizzando una macchina TC/PET [34]. Inoltre, la PET offre il vantaggio di un'ottimale stadiazione del paziente con cancro. Il vantaggio della stadiazione mediante PET è stato evidenziato da diversi studi retrospettivi, che hanno dimostrato l'elevata accuratezza nella caratterizzazione delle lesioni polmonari multiple [35-36] e la detezione di metastasi loco-regionali e a distanza [37-39], mentre un trial randomizzato ha dimostrato in maniera definitiva che la PET pre-operatoria evita inutili interventi chirurgici in oltre il 20% dei pazienti resecabili [40].

Noi abbiamo trovato che l'uso selettivo della PET è una valida alternativa all'agobiopsia nella diagnosi di lesioni maligne precoci. Combinata con un algoritmo semplificato per la valutazione TAC, la PET aiuta a completare il work-up diagnostico in un lasso di tempo <4 mesi al baseline e 2 mesi nei controlli successivi. Alla fine del 5° anno, la PET è stata utilizzata in 69 casi, che rappresentano solo 1.4% di tutte le TAC eseguite. L'accuratezza diagnostica al baseline dell'86% è passata al 90% dal 2° al 5° anno (**Tabella 3**). Il principale limite nella diagnosi precoce sono i falsi positivi dovuti a lesioni infiammatorie e i falsi negativi dovuti carcinoma bronchioloalveolare di piccola dimensione (BAC) [41]. In una serie retrospettiva di 20 lesioni di dimensioni inferiori a 1 cm, Nomori et al. hanno riportato 8 tumori maligni (40%) [42], mentre in 64 non-small cell lung cancers di 2 cm o di dimensioni inferiori, Port et al. hanno osservato 29 falsi negativi (45%), prevalentemente BAC [43].

Uno studio pilota su 22 pazienti ha dimostrato risultati promettenti nelle lesioni pre-invasive e nei cancri occulti centrali con una accuratezza globale del 79% [44]. Nel nostro studio prospettico, abbiamo osservato solo 2 casi di falsi negativi alla PET: un adenocarcinoma ben differenziato di 8 mm (al baseline) e un adenocarcinoma con prevalente componente bronchioloalveolare di 11mm (al 2° anno), mentre nessun caso è stato riscontrato tra il 3° e il 5° anno. Nello studio della Mayo Clinic, la PET è stata applicata solo in una minoranza (22/62) di tumori diagnosticati, con il 32% di falsi negativi [45]. Comunque, l'apparente elevato tasso di fallimento era dovuto a 4 casi di BAC (solo 1 solido, di 8 mm) e a un carcinoma squamoso di 6.5 mm, con solo 2 adenocarcinomi sotto la soglia di detezione (8.5 and 11 mm) che rispecchiano esattamente i nostri risultati. La rarità dei tumori polmonari negativi alla PET è confermata da un'analisi retrospettiva su 3.912 esami del torace eseguiti alla Duke University per sospette lesioni primitive del polmone o per recidive, sono stati identificati solo 20 casi di tumori polmonari risultati negativi alla PET [46].

Studi futuri potranno definire se la fusione della PET/TAC può migliorare l'accuratezza diagnostica nelle lesioni polmonari più piccole e se l'uso di un tracciante come la [<sup>11</sup>C]Colina può essere impiegato in opacità non solide a ground glass [47,48]. I risultati preliminari

ottenuti dagli studi prospettici come nel nostro trial, sembrano promettenti nel considerare lo standardized uptake value (SUV) come utile nel predire la prognosi e il trattamento di tumori diagnosticati alla TAC [49,50].

**Tabella 3 - Accuratezza della of PET nel trial di Milano**

	Baseline	2°-5° anno	Totale
# PET	29	39	68
veri positivi	8	24	32
veri negativi	17	11	28
falsi positivi	3	3	6
falsi negativi	1*	1**	2
accuratezza	86%	90%	88%

\* 8 mm adeno ben differenziato; \*\* 11 mm adeno / bronchiolo-alveolare

### **Biopsia per patologie benigne**

Il rischio di procedure diagnostiche invasive e di biopsie chirurgiche sotto guida TAC per lesioni benigne sono motivo di dibattito, per la possibilità che la morbidità correlata al workup diagnostico di soggetti sani possa superare i benefici complessivi della diagnosi precoce.

Sulla base della nostra esperienza con la chirurgia in toracosopia video-assistita [51,52], il rischio di resezioni non necessarie è stimata in più del 50% [53]. Fortunatamente, questi dati non sono confermati nei trials sulla diagnosi precoce condotti in Centri di eccellenza, dove la proporzione di biopsie benigne varia tra il 17 e il 22% in molti studi,[11,12,16, 54], e risulta inferiore al 6% nell'Early Lung Cancer Action Project [13].

Nel recente report della Mayo Clinic, la probabilità complessiva di chirurgia per lesioni benigne rimane del 18% [21]. Nello studio di Milano, 7 casi sono stati sottoposti a biopsia chirurgica per lesioni benigne in 5 anni, che rappresentano solo lo 0.14% delle TAC eseguite e il 15% di tutte le procedure chirurgiche eseguite. In quattro di questi casi, la PET è stata la principale ragione che ha condotto alla biopsia (3 al baseline), e la diagnosi istopatologica è stata di malattia granulomatosa, bronchiectasie, pseudotumori infiammatori o linfonodi intrapolmonari.

### **Trattamento chirurgico e morbidità del tumore polmonare diagnosticato con lo screening**

La resezione anatomica (lobectomia o segmentectomia) con dissezione linfonodale rimane la procedura ottimale per i tumori diagnosticati con la TAC, il rischio di metastasi linfonodali per lesioni solide inferiore a 2 cm è di circa il 20% e del 10% per quelle al di sotto di 1 cm [55-58]. Comunque le lesioni pure non-solidi (GGO) di 2 cm o meno presentano un rischio di metastasi e devono essere trattate con una resezione sublobare non-anatomica [59].

Nella chirurgia toracica moderna, la morbilità e la mortalità perioperatoria è determinata prevalentemente dall'estensione della resezione polmonare, insieme alla funzionalità cardiopolmonare del paziente e alla presenza di comorbidità [60,61]. E' probabile che un programma di diagnosi precoce, riducendo il volume di rezione richiesto, può migliorare la morbilità e la mortalità chirurgica. In particolare, la pneumonectomia potrebbe divenire non necessaria nella maggior parte dei tumori diagnosticati precocemente.

Questo è stato il favorevole outcome suggerito dallo studio ELCAP , confermato dall'ultimo report della Mayo Clinic, dove tutti i pazienti sono stati sottoposti a lobectomia o a resezioni di minima con una mortalità operatoria dell'1.7% [21]. Nello studio condotto a Milano, nessun paziente è stato sottoposto a pneumonectomia e la mortalità postoperatoria è stata nulla in tutti i pazienti resecati (7 lesioni benigne e 40 maligne) alla fine del 5° anno, comunque la rilevanza clinica di questa osservazione è limitata dal limitato numero di casi. Per valutare il reale impatto della diagnosi precoce su un vasto numero di soggetti, abbiamo condotto un'analisi su 1387 resezioni consecutive eseguite per tumori polmonari diagnosticati secondo gli esami di routine dal 1998 al 2002 in due Istituti Italiani. Questa analisi ha dimostrato che la mortalità postoperatoria dopo lobectomia radicale era dell'1.7% per tutti gli stadi, ma solo lo 0.6 % per lo stadio IA ( $p=0.029$  secondo analisi multivariata); la lobectomia per stadi iniziali si associa inoltre a una riduzione statisticamente significativa della degenza ospedaliera [62].

Questi dati sono incoraggianti e possono spiegare la bassa mortalità chirurgica presente in Giappone dove il programma di diagnosi precoce del tumore polmonare è in atto da molto più tempo [63]. E' comunque difficile predire la performance globale di programmi diagnostici e terapeutici condotti su larga scala, dovuto al rischio più alto di resezioni chirurgiche eseguite in ospedale con resezione minime di volume [64].

### **Overdiagnosi e malattia precocemente metastatica**

E' ben risaputo dagli studi autoptici condotti da Auerbach negli anni '50 che i polmoni di soggetti forti fumatori presentano zone con cancro preinvasivo o precocemente invasivo associate alle alterazioni che hanno condotto il paziente alla morte [65]. La maggioranza delle lesioni epiteliali, anche dette da Slaughter "field cancerization" del tratto aero-digestivo superiore [66], non evolveranno in cancro a causa della morte prematura del paziente per altre patologie concomitanti (es. cardiovascolari o COPD) e possono considerati come lesioni indolenti o cancri a lenta crescita.



Il riscontro e il trattamento di malattia a lenta crescita, chiamata anche overdiagnosi o pseudomalattia, è stata proposta da alcuni autori come una delle spiegazioni della scarsa riduzione della mortalità osservata nel braccio che esegue la radiografia del torace nel trial dell'NCI, rispetto al significativo aumento del tasso globale di reseccabilità e alla proporzione di cancro in stage I [20, 67]. Una revisione istopatologica di tutti i casi del Mayo Lung Project (MLP) con l'obiettivo di valutare la rilevanza dell'overdiagnosi, ha dimostrato che il carcinoma in situ (CIS) rappresenta solo dal 7% al 15% di tutti i tumori polmonari, ed era generalmente diagnosticato mediante esame citologico dell'espettorato [68]. L'elevata prevalenza di adenocarcinoma ben differenziato negli studi sulla diagnosi precoce che utilizzano la TAC spirale, paragonati agli studi clinici standard o ai dati del registro tumori, è un altro argomento a supporto dell'overdiagnosi. Nonostante ciò, il concetto di cancro "indolente" invasivo è difficile da accettare per una patologia che uccide il 90% dei pazienti sintomatici, ma lo è anche una simile proporzione di casi riscontrati se non è possibile trattarli con una resezione curativa [69]. Non solo nel mondo occidentale ma anche nell'esperienza giapponese, dove programmi di screening coinvolgono una grande coorte di individui a basso rischio, il carcinoma bronchioloalveolare puro rimane un'entità clinica rara, ben al di sotto del 10% dei casi [70].

D'altro canto, i benefici di una valutazione TAC precoce possono essere influenzati da una patologia precocemente metastatica, che si presenta sia come cancro intervallo o lesione polmonare subcentimetrica con interessamento mediastinico o localizzazioni a distanza, fenomeno che può essere chiamato "underdiagnosis". La reale rilevanza della patologia metastatica in un programma di diagnosi precoce con TAC spirale non è conosciuta, ma i dati del SEER indicano che il 40% dei tumori polmonari di dimensioni  $\leq 1.5$  cm presentano metastasi linfonodali o a distanza alla diagnosi [71]. Nel trial di Milano, abbiamo osservato un relativo aumento nella proporzione di tumori polmonari precocemente metastatici dal 2° al 5° anno, ma il numero assoluto è piccolo. E' comunque necessario un periodo di follow-up più lungo per valutare questo fenomeno.

### **Impatto sulla mortalità**

La riduzione della mortalità, specifica per tumore polmonare e specialmente globale, dovrebbe essere l'obiettivo principale di ciascun programma di diagnosi precoce in individui ad alto rischio, e certamente è l'unica dimostrazione della sua reale efficacia. E' comunque molto difficile valutare variazioni di mortalità in forti fumatori sia in studi osservazionali che in studi randomizzati a causa di fattori di confondimento dovuti all'esposizione al fumo di tabacco durante l'intervento. Infatti, il perdurare delle abitudini tabagiche non interferisce con l'incidenza attuale di tumore ma presenta un effetto sulla mortalità dovuta a tutte le altre cause e può essere strettamente associata alla modalità di intervento. Se, ad esempio, i soggetti che eseguono annulamente una TAC hanno un alto consumo di tabacco questo può

essere attribuito al fatto che si sentono protetti dallo screening, questa abitudine può determinare un sostanziale aumento di mortalità globale, che può oscurare il potenziale beneficio dell'intervento e aumentare il problema di una misclassificazione del tumore polmonare nel braccio di controllo.

Per valutare la grandezza dei fattori di rischio di morte concomitanti, si dovrebbe tener conto del fatto che nel gruppo di controllo dei due maggiori studi dell'NCI sulla chemoprevenzione del tumore polmonare con beta-carotene [72-74], che hanno arruolato circa 50.000 forti fumatori, l'incidenza del cancro polmonare è stata pressochè identica (4.7 vs. 4.6 per 1000 persone-anno, **Tabella 4**) mentre la mortalità globale è stata più alta del 70% (20.1 vs.11.9) nel trial ATBC dove tutti i partecipanti fumavano e l'80% di questi ha continuato a farlo durante l'intero periodo di intervento rispetto al trial CARET che ha arruolato il 39% di ex fumatori [75].

Nel valutare l'outcome a lungo termine della diagnosi precoce, Patz et al. ha dedotto che la mortalità specifica nei trial che usano la TAC spirale è molto simile a quella osservata nel primo studio MLP, cosa che dimostra l'inefficacia dei nuovi tools di diagnosi precoce [76]. Comunque, se si confronta la mortalità per cancro polmonare senza la restrizione usata da Patz (Tabella 4), è evidente che i dati della Mayo Clinic come quelli dello studio di Milano portano a una riduzione della mortalità del 20% (1.6 e 2.4 vs. 4.4 e 3.9 per 1000 persone-anno) [20,76]. Anche se uno studio non-randomizzato presenta dei bias di selezione nella popolazione di riferimento, è importante sottolineare che il tasso di mortalità per tumore polmonare del 4 per 1000 persone-anno osservato nel trial MLP si avvicina molto a quello osservato nei trials CARET e ATBC, e rappresenta oggi il tasso di mortalità attesa più plausibile per una popolazione tipica di forti fumatori di età compresa tra i 50 e i 70 anni [75]. Un tentativo più sofisticato per predire la mortalità mediante modelli epidemiologici, proposto recentemente da Bach et al., merita ulteriori valutazioni [77].

Il grosso trial clinico randomizzato dell'NCI che ha arruolato più di 50.000 soggetti negli Stati Uniti, come i progetti simili in corso in Europa come il Nelson trial in Olanda, il Depiscan trial in Francia e il MILD trial in Italia, si spera possano fornire una prova concreta del reale beneficio di un programma di diagnosi precoce mediante TAC spirale [78,79]. E' comunque importante che gli studi randomizzati vengano aggiustati per potenziali fattori di confondimento come l'intensità e la durata delle abitudini tabagiche durante il periodo di intervento e la qualità del work-up diagnostico-terapeutico.

## **Ringraziamenti**

Il trial di Milano sulla diagnosi precoce è supportato da grants per la ricerca del Ministero della Salute (Ricerca Finalizzata), dell'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC) e della Fondazione Carialo.



**Tabella 4 - Incidenza di cancro al polmone e tasso globale di mortalità (1.000 persone-anno)**

**Nel gruppo di controllo del trial di chemoprevenzione dell'NCI**

		Fumatori (%)	
		attuali	ex fumatori
<b>PHS TRIAL [72]</b> _____			
Incidenza di tumore polmonare	0.6	11	39
Tasso totale di mortalità	7.3		
<b>ATBC TRIAL [73]</b> _____			
Incidenza di tumore polmonare	4.7	100	0
Tasso totale di mortalità	20.1		
<b>CARET TRIAL [74]</b> _____			
Incidenza di tumore polmonare	4.6	60	39
Tasso totale di mortalità	11.9		

### **Bibliografia**

- 1 Peto, R., Lopez, A.D., Boreham, J., Thun, M., Heath, C.W., Jr., and Doll, R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull*, 52: 12-21, 1996.
- 2 Survival of cancer patients in Europe: The EURO CARE 2 study. *IARC scientific publications 1999 (151)* :1-572.
- 3 Flehinger BJ, Kimmel M, Melamed MR. Survival from early lung cancer: implications for screening. *Chest* 1992; 101: 1013-18.
- 4 Shah R, Sabanathan S, Richardson J, Means AJ, Goulden C. Results of surgical treatment of stage I and II lung cancer. *J Cardiovasc Surg* 1996; 37:169-72.
- 5 Sobue T, Suzuki R, Matsuda M, Kuroishi T, Ikedi S, Naruke T. Survival for clinical stage I lung cancer not surgically treated. *Cancer* 1992; 69: 685-92.
- 6 Patz EF, Rossi S, Harpole DH, Herndon JE, Goodman PC. Correlation of tumor size and survival in patients with stage Ia non-small cell lung cancer. *Chest* 2000, 117:1568-1571.
- 7 Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Parchick WA, Martini N. Screening for lung cancer: results of the Memorial Sloan-Kettering study in New York.

- Chest 1984; 86: 44-53.
- 8 Tockman MS. Survival and mortality from lung cancer in a screened population: the John Hopkins Study. *Chest* 1986; 89: 324-25 S.
  - 9 Fontana RS, Sanderson DR, Woolner LB, et al. Lung cancer screening: the Mayo program. *J Occup med* 1986; 28: 746-50.
  - 10 Kubik A, Parkin DM, Khat M, Erban J, Polak J, Adamee M. Lack of benefit from semi-annual screening for cancer of the lung: follow-up report of a randomised controlled trial on a population of high risk males in Czechoslovakia. *Int J Cancer* 1990; 45:26-33.
  - 11 Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, Kakinuma R, Naruke T, Suemasu K and Moriyama N. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. *Radiology* 1996; 201:798-802.
  - 12 Sone S, Takashima S, Li F, Yang Z, Honda T, Maruyama Y, Hasegawa M, Yamanda T, Kubo K, Hanamura K and Asakura K. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. *Lancet* 1998; 351: 1242-45.
  - 13 Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McGuinness G, Miettinen OS, Libby DM, Pasmantier MW, Koizumi J, Altorki NK and Smith JP. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999; 354: 99-105.
  - 14 Sone S, Li F, Yang ZG, et al: Results of three-years mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner. *Br J Cancer* 84:2532, 2001
  - 15 Nawa T, Nakagawa T, Kusano S, et al: Lung cancer screening using low-dose spiral CT: results of baseline and 1-year follow-up studies. *Chest* 122:15-20, 2002
  - 16 T. Sobue, N. Moriyama, M. Kaneko *et al.* , Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: anti-lung cancer association project. *J Clin Oncol* **20** (2002), pp. 911–920.
  - 17 S. Diederich, D. Wormanns and M. Semik, Screening for early lung cancer with low-dose spiral CT: Prevalence in 817 asymptomatic smokers. *Radiology* 222:773-778, 2002.
  - 18 S.J. Swensen, J.R. Jett, T.E. Hartman *et al.* , Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience. *Radiology* **226** (2003), pp. 756–761.
  - 19 Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, De Fiori E, Arnaldi P, Picchio M, Pelosi G, Boyle P, Fazio F. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003 Aug 23;362(9384):593-7
  - 20 Swensen SJ, Jett JR, Hartman TE, Midthun DE, Mandrekar SJ, Hillman SL, Sykes AM, Aughenbaugh GL, Bungum AO, Allen KL, CT Screening for Lung Cancer: Five-year Prospective Experience 1. *Radiology* 2005; 235:259–265
  - 21 Crestanello JA, Allen MS, Jett JR, Cassivi SD, Nichols FC 3rd, Swensen SJ, Deschamps C, Pairolero PC. Thoracic surgical operations in patients enrolled in a

- computed tomographic screening trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004 Aug;128(2):254-9
- 22 Henschke CI, Yankelevitz DF, Naidich DP, McCauley DI, McGuinness G, Libby DM, Smith JP, Pasmantier MW, Miettinen OS. CT screening for lung cancer: suspiciousness of nodules according to size on baseline scans. *Radiology*. 2004 Apr;231(1):164-8
- 23 Revel MP, Lefort C, Bissery A, et al. Pulmonary nodules: preliminary experience with three-dimensional evaluation. *Radiology* 2004;231(2):459–466
- 24 Yankelevitz DF, Gupta R, Zhao B, Henschke CI. Small pulmonary nodules: evaluation with repeat CT—preliminary experience. *Radiology* 1999;212:561–566
- 25 Henschke CI. Computed tomography screening for lung cancer: principles and results. *Clin Cancer Res*. 2005 Jul 1;11(13 Pt 2):4984s-4987s
- 26 Kostis WJ, Yankelevitz DF, Reeves AP, Fluture SC, Henschke CI. Small pulmonary nodules: reproducibility of three-dimensional volumetric measurement and estimation of time to follow-up CT. *Radiology*. 2004 May;231(2):446-52
- 27 Libby DM, Smith JP, Altorki NK, Pasmantier MW, Yankelevitz D, Henschke CI. Managing the small pulmonary nodule discovered by CT. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1522-9. Review
- 28 Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 1995; 75:2844–2852
- 29 Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2002;178:1053–1057
- 30 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
- 31 MacMahon H, Austin JH, Gamsu G, Herold CJ, Jett JR, Naidich DP, Patz EF Jr, Swensen SJ; Fleischner Society. Guidelines for management of small pulmonary nodules detected on CT scans: a statement from the Fleischner Society. *Radiology*. 2005 Nov;237(2):395-400
- 32 Hellwig D, Ukena D, Paulsen F, Bamberg M, Kirsch CM; 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 Aug;55(8):367-77.
- 33 Hickeson M, Yun M, Matthies A, Zhuang H, Adam LE, Lacorte L, Alavi A. 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 Dec;29(12):1639-47

- 34 M.K. Gould, C.C. Maclean, W.G. Kuschner, C.E. Rydzac and D.K. Owens, Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA* **285** (2001), pp. 914–924.
- 35 Kutlu CA; Pastorino U; Maisey M; Goldstraw P Selective use of PET scan in the preoperative staging of NSCLC Lung Cancer 1998; 21:177-84
- 36 U. Pastorino, G. Veronesi, C. Landoni, M. Leon, M. Picchio, P.G. Solli, F. Leo, L. Spaggiari, G. Pelosi, M. Bellomi and F. Fazio FDG-PET improves preoperative staging of resectable lung metastasis. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003,126:1906-1910
- 37 Vansteenkiste JF. PET scan in the staging of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* (2003) 42, S27S37
- 38 Stroobants S, Verschakelen J, Vansteenkiste J. Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. *European Journal of Radiology* 45 (2003) 49-59
- 39 Comparison of whole-body FDG-PET to bone scan for detection of bone metastases in patients with a new diagnosis of lung cancer. Cherana SK, Herndon JE II , Patz EF Jr., *Lung Cancer* (2004) 44, 317–325
- 40 van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, van den Bergh J, Schreurs JM, Stallaert R, van Velthoven P, Comans E, Diepenhorst FW, Verboom P, van Mourik JC, Postmus PE, Boers M, Teule GJ, and the PLUS study group\* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1388–92
- 41 Heyneman LE, Patz EF Jr. PET imaging in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma. *Lung Cancer* 38:261/266, 2002
- 42 Nomori H, Watanabe K, Ohtsuka M, Naruke T et al. Evaluation of F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) PET scanning for pulmonary nodules less than 3 cm in diameter, with special reference to the CT images. *Lung Cancer* 2004;45:19-27
- 43 Port JL, Andrade RS, Levin MA, Korst RJ, Lee PC, Becker DE, and Altorki NK. Positron emission tomographic scanning in the diagnosis and staging of non–small cell lung cancer 2 cm in size or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:1611-5
- 44 Pasic A, Brokx HA, Comans EF, HerderGJ, Risse EK, Hoekstra OS, Postmus PE, Sutedja TS. Detection and Staging of Preinvasive Lesions and Occult Lung Cancer in the Central Airways with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron EmissionTomography: A Pilot Study. *Clin Cancer Res*;11:6186-89, 2005
- 45 Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, James R. Jett JR, Midthun DE, Nathan MA, Lowe VJ. Lung Cancer Screening Experience: A Retrospective Review of PET in 22 Non–Small Cell Lung Carcinomas Detected on Screening Chest CT in a High-Risk Population. *AJR*; 185:126-31, 2005

- 46 Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr. False-Negative Findings for Primary Lung Tumors on FDG Positron Emission Tomography: Staging and Prognostic Implications. *AJR*:182:1129-32, 2004.
- 47 Halpern BS, Schiepers C, Weber WA, Crawford TL; Fueger BJ, Phelps ME, and Czernin J. Presurgical Staging of Non-small Cell Lung Cancer\* Positron Emission Tomography, Integrated Positron Emission Tomography/CT, and Software Image Fusion. *Chest* 2005; 128:2289–2297
- 48 Shim SS, Lee KS, Kim B, Chung MJ, Lee EJ, Han J, Choi JY, Kwon OJ, Shim YM, Kim S. Non–Small Cell Lung Cancer: Prospective Comparison of Integrated FDG PET/CT and CT Alone for Preoperative Staging. *Radiology* 2005; 236:1011–1019
- 49 Marom EM, Sarvis S, Herndon JE II, Patz EF Jr. Lung Cancers: Sensitivity of Diagnosis with Fluorodeoxyglucose PET. *Radiology* 2002; 223:453–459
- 50 Vansteenkiste J, Fischer BM, Doooms C, and Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol* 2004; 5: 531–40
- 51 A. Bernard, Resection of pulmonary nodules using video-assisted thoracic surgery: the Thorax Group. *Ann Thorac Surg* **61** (1996), pp. 202–205.
- 52 M.J. Mack, S.R. Hazelrigg, R.J. Landreneau and T.E. Acuff, Thoracoscopy for the diagnosis of the indeterminate solitary pulmonary nodule. *Ann Thorac Surg* **56** (1993), pp. 825–832.
- 53 S.J. Swensen, Screening for cancer with computed tomography. *BMJ* **326** (2003), pp. 894–895.
- 54 S.J. Swensen, J.R. Jett, J.A. Sloan *et al.* , Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* **165** (2002), pp. 508–513.
- 55 Graham AN, Chan KJ, Pastorino U, Goldstraw P. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999 Feb;117(2):246-51.
- 56 Okada M, Sakamoto T, Nishio W, Uchino K, Tsubota N. Characteristics and prognosis of patients after resection of nonsmall cell lung carcinoma measuring 2 cm or less in greatest dimension. *Cancer.* 2003 Aug 1;98(3):535-41.
- 57 Miller DL, Rowland CM, Deschamps C, Allen MS, Trastek VF, Pairolero PC. Surgical treatment of non-small cell lung cancer 1 cm or less in diameter. *Ann Thorac Surg.* 2002 May;73(5):1545-50
- 58 Flieder DB, Port JL, Korst RJ, Christos PJ, Levin MA, Becker DE, Altorki NK. Tumor size is a determinant of stage distribution in t1 non-small cell lung cancer. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2304-8.
- 59 Kodama K, Higashiyama M, Yokouchi H, Takami K, Kuriyama K, Mano M, Nakayama T. Prognostic value of ground-glass opacity found in small lung adenocarcinoma on high-resolution CT scanning. *Lung Cancer.* 2001 Jul;33(1):17-25.



- 60 Ginsberg RJ, Hill LD, Eagan RT, et al. Modern thirty-day operative mortality for surgical resections in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:654–8
- 61 van Meerbeeck JP, Damhuis RA, Vos de Wael ML. High postoperative risk after pneumonectomy in elderly patients with right-sided lung cancer. *Eur Respir J*. 2002 Jan;19(1):141-5.
- 62 Pastorino U, Borasio P, Solli P, Bellomi M, Fava C, Leo F, Novello S, Scagliotti G. Impact of early lung cancer detection on surgical mortality. *Proceedings of ASCO*; abstract #7047, 2004
- 63 Wada H, Nakamura T, Nakamoto K, Maeda M, Watanabe Y. Thirty-day operative mortality for thoracotomy in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Jan;115(1):70-3.
- 64 Bach PB, Cramer LD, Schrag D, Downey RJ, Elfand SEG, Egg CB. The influence of hospital volume on survival after resection for lung cancer. *PETER B. N Engl J Med*, Vol. 345:181-8, 2001
- 65 Auerbach O, Forman JB, Gere JB, Kassouny DY, Muehsam GE, Petrick TG, Smolin HJ, Stout AP. Changes in the bronchial epithelium in relation to smoking and cancer of the lung; a report of progress. *N Engl J Med*. 1957 Jan 17;256(3):97-104.
- 66 Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W: "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953, 6:963-968.
- 67 Black WC. Overdiagnosis: An Underrecognized Cause of Confusion and Harm in Cancer Screening *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92:1280-1, 2000
- 68 Colby TV, Tazelaar HD, Travis WD, Bergstralh EJ, Jett JR. Pathologic review of the Mayo Lung Project cancers [corrected]. Is there a case for misdiagnosis or overdiagnosis of lung carcinoma in the screened group? *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2361-5.
- 69 Marcus PM, Bergstralh EJ, Fagerstrom RM, et al. Lung cancer mortality in the Mayo Lung Project: impact of extended follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1308–1316
- 70 Altorki NK, Yankelevitz DF, Vazquez MF, Kramer A, Henschke CI. Bronchioloalveolar carcinoma in small pulmonary nodules: clinical relevance. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Summer;17(2):123-7
- 71 Wisnivesky JP, Yankelevitz D; and Henschke CI. Stage of Lung Cancer in Relation to Its Size\* Part 2. Evidence. *Chest* 2005; 127:1136–1139
- 72 Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-1149.
- 73 The alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-1035

- 74 Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-1155.
- 75 Pastorino U Beta-Carotene and the risk of lung cancer [letter] *J Natl Cancer Inst* 89:456-457,1997
- 76 Patz EF Jr, Swensen SJ, and Herndon JE II. Estimate of Lung Cancer Mortality From Low-Dose Spiral Computed Tomography Screening Trials: Implications for Current Mass Screening Recommendations. *J Clin Oncol* 22:2202-2206, 2004.
- 77 Bach PB, Elkin EB, Pastorino U, Kattan MW, Mushlin AI, Begg CB, Parkin DM. Benchmarking lung cancer mortality rates in current and former smokers. *Chest*. 2004;126:1742-9.
- 78 B.J. Hillman, Economic, legal, and ethical rationales for the ACRIN national lung screening trial of CT screening for lung cancer. *Acad Radiol* **10** (2003), pp. 349–350.
- 79 Hillman BJ, Schnall MD. American College of Radiology Imaging Network: future clinical trials. *Radiology* 2003; 227: 631–632.