

Nodulo polmonare solitario

L. Ampollini, G. Bocchialini, L. Ventura,
M. Rusca, P. Carbognani

INTRODUZIONE

Un nodulo polmonare solitario (NPS) è definito come una singola e ben circoscritta opacità radiologica, fino a 3 cm di diametro, circondata da polmone aerato privo di alterazioni senza segni di atelettasia, ingrandimento ilare o versamento pleurico. Le lesioni maggiori di 3 cm di diametro sono dette masse polmonari e sono solitamente considerate lesioni maligne.

Negli ultimi anni, c'è anche stato un aumento del numero di noduli polmonari riscontrati alle indagini radiologiche, sia occasionalmente che in seguito a programmi di screening tumorale. I noduli polmonari occasionali sono riscontrati nello 0,1-0,2% delle radiografie del torace di routine e nel 13% delle TAC torace (non di screening). In una popolazione di fumatori ad alto rischio come quella del “*National Lung Cancer Screening Trial*”, l'incidenza aumenta fino al 9% sulle radiografie del torace e fino al 33% sulle TAC a basso dosaggio.

La maggior parte dei NPS sono benigni. Una diagnosi di malignità si ottiene nel 1-12% dei casi. Il cancro del polmone è la prima causa di morte per cancro nel mondo. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con cancro del polmone va dal 82% per lo stadio IA al 6% per lo stadio IV. Di conseguenza, una diagnosi tempestiva di cancro del polmone in fase precoce è essenziale perché fornisce la più alta possibilità di guarigione.

È importante valutare i fattori di rischio clinici e radiologici per identificare i noduli a alto rischio di malignità, per identificare quelli che necessitano ulteriori accertamenti e nello stesso tempo evitare procedure non necessarie per i noduli a rischio inferiore.

VALUTAZIONE CLINICA

L'obiettivo della valutazione clinica è determinare la presenza di fattori di rischio di malignità e valutare la presenza di condizioni di benignità che sono associate al NPS.

I pazienti con NPS sono solitamente asintomatici. Quando sono presenti sintomi, riflettono solitamente la condizione sottostante che è il risultato dello sviluppo del nodulo polmonare. Nel contesto dei noduli maligni, la presenza di sintomi può rappresentare una malattia avanzata o metastatica.

Fattori di rischio come il fumo, un'età avanzata, una precedente storia di malignità, una malattia interstiziale polmonare, l'enfisema, l'esposizione a asbesto, uranio e radon sono associati a una probabilità più alta di NPS maligno.

Una storia di soggiorno o viaggi in aree ad alta prevalenza di micosi e tubercolosi sono necessarie per escludere una eziologia infettiva del NPS. In più, condizioni auto-immuni come la artrite reumatoide e le poliangiopati

granulomatose sono frequentemente associate a noduli polmonari e dovrebbero essere inclusi nella diagnosi differenziale del NPS.

IMMAGINI RADIOLOGICHE

RX Torace

Molti NPS sono diagnosticati con la TAC del torace ma alcuni sono ancora riscontrati con la radiografia del torace. È importante controllare precedenti radiografie del torace, se disponibili, per determinare un eventuale cambiamento del NPS. Un nodulo che è per la maggior parte calcifico o che sia rimasto stabile di dimensioni per più di 2 anni rispetto a indagini precedenti, possiede un'alta probabilità di essere benigno. Innovazioni tecnologiche come programmi di soppressione dell'osso sono stati proposti per migliorare la sensibilità della radiografia del torace di evidenziare noduli. Frequentemente, un NPS richiede ulteriori indagini radiologiche.

TAC Torace

Per un'accurata caratterizzazione dei noduli piccoli, ricostruzioni delle immagini TAC a strato sottile ($\leq 1,5$ mm) dovrebbero essere acquisite dal momento che si riduce l'effetto della media del volume. È raccomandata l'acquisizione di immagini coronali e sagittali dal momento che facilitano la distinzione tra noduli e cicatrici. Caratteristiche morfologiche specifiche come la dimensione, attenuazione, localizzazione, margini, calcificazioni, pattern morfologico e presa di contrasto possono essere utili nella diagnosi differenziale tra noduli benigni e maligni.

DIMENSIONE

La probabilità di malignità aumenta con l'aumentare del diametro del nodulo. Noduli < 5 mm hanno una probabilità $< 1\%$ di essere maligni. Il rischio aumenta al 6-28% tra i 5-10 mm e al 33-60% per noduli > 10 mm. Nello studio NELSON, i noduli < 5 mm avevano una probabilità dello 0,4% di essere maligni che non era differente dal rischio di malignità in un paziente senza alcun nodulo. Recenti linee guida hanno modificato la dimensione minima per determinare la necessità di monitoraggio fino a 5 mm (linee guida BTS) e 6 mm (linee guida della *Fleischner society*).

ATTENUAZIONE DI SEGNALE

L'attenuazione del nodulo permette la classificazione del NPS in solido o sub-solido. I noduli sub-solidi sono ulteriormente suddivisi in *ground-glass* puri (GGN) senza componente solida e parzialmente solidi (PSN). I noduli solidi sono omogenei e densi. I noduli sub-solidi contengono una porzione *ground-glass* (a vetro smerigliato) che ha un segnale di attenuazione di densità alta rispetto al normale parenchima polmonare. Possono essere l'espressione di un'infezione, infiammazione, emorragia o di una neoplasia. Quelli secondari a un'infezione si possono risolvere rapidamente. I noduli sub-solidi persistenti hanno più probabilità di essere maligni, soprattutto adenocarcinomi primitivi del polmone. In una popolazione di screening, Henschke et al. hanno osservato che i noduli sub-solidi avevano più probabilità di essere maligni dei noduli solidi, anche quando era tenuta in considerazione la dimensione del nodulo.

LOCALIZZAZIONE

La localizzazione del NPS nei lobi superiori è considerata un fattore di rischio indipendente di malignità. Questo potrebbe essere dovuto a una concentrazione più alta di carcinogeni inalati nei lobi superiori dovuto al fumo di sigaretta.

MARGINI

Margini spiculati, spesso descritti come a raggiera o a corona radiata sono associati con un rischio maggiore di malignità. Hanno un valore predittivo positivo fino al 90%. Alcune condizioni di benignità come la polmonite lipoidea, l'atelettasia focale, il tubercoloma e la fibrosi progressiva possono anch'esse avere noduli con margini spiculati. Margini lisci ben definiti o poligonali si osservano tipicamente nei noduli benigni ma fino a 1/3 possono essere maligni. Margini lobulati hanno un rischio intermedio di malignità.

CALCIFICAZIONI

I pattern comuni benigni di calcificazioni comprendono le calcificazioni diffuse solide, centrali, lamellari e a popcorn. Le calcificazioni diffuse, centrali e lamellari sono tipicamente rappresentate nelle infezioni granulomatose mentre quelle a popcorn si riscontrano negli amartomi. Patterns di decalcificazione eccentriche o puntiformi sono state associate a noduli maligni.

PATTERN MORFOLOGICI

Un'attenuazione del grasso tra i -40 e -120 unità *Hounsfield* (HU) è suggestiva di amartoma. Può essere inoltre vista nelle metastasi, nei liposarcomi, nei carcinomi renali a cellule chiare e nelle polmoniti lipoidee. L'escavazione si osserva nelle infezioni e condizioni infiammatorie come anche nel NPS maligno (carcinoma squamoso). È stato visto che il 95% dei noduli scavati con uno spessore di parete >15 mm sono maligni, e il 92% dei noduli scavati con uno spessore di parete <5 mm sono benigni.

ENHANCEMENT DEL NODULO

Un NPS che si contrasta >20 HU dopo l'iniezione endovenosa di mezzo di contrasto è solitamente maligno, mentre *enhancement* <15 HU suggeriscono una diagnosi di benignità.

TASSO DI CRESCITA

La crescita è un fattore importante per differenziare lesioni benigne e maligne. La crescita è valutata mediante il tempo di raddoppiamento del volume (VDT). Siccome i noduli hanno una struttura sferica, il volume è calcolato usando l'equazione $4\pi r^3$. Perciò, un aumento del 26% del diametro corrisponde a un raddoppiamento del volume. Nello studio NELSON, il rischio di malignità era 0,8%, 4% e 9,9% per un VDT di >600 giorni, 400-600 giorni e <400 giorni, rispettivamente.

LINFONODI INTRAPARENCHIMALI (IPN)

IPN sono una causa comune di NPS benigno. Sulla TAC hanno margini affilati, con forma ovale, circolare, lentiforme o triangolare. Sono localizzati al di sotto del livello della carena entro 15 mm dalla scissura o dalla pleura. I tipici IPN prendono contatto con il setto interlobare. IPN rappresentano dei canali linfatici dilatati. Le linee guida della società *Fleischner* non raccomandano il follow-up dei IPN mediante la TAC, anche se la dimensione media supera i 6 mm.

TOMOGRAFIA A EMISSIONE DI POSITRONI (PET)

La PET è una metodica che consente di differenziare tra una lesione maligna e benigna in relazione al metabolismo del glucosio. L'attività metabolica può essere misurata usando il SUV (*standardized uptake value*). Un SUV alto indica un'assunzione aumentata di FDG (fluoro-deossi-glucosio) dovuta a un'alta attività metabolica glicolitica e suggerisce una diagnosi di malignità o infezione/infiammazione.

In uno studio retrospettivo che includeva noduli di 7-3 mm, la sensibilità della TAC, PET e PET/TAC era del 93%, 69% e 97%, rispettivamente. La specificità era del 31%, 85% e 85% della 3 modalità rispettivamente. I falsi negativi alla PET sono maggiormente visti nei tumori a bassa attività metabolica (adenocarcinoma in situ e tumori carcinoidi), piccoli tumori (<7-10 mm) e in presenza di iperglicemia. I falsi positivi risultano spesso secondari a un'infezione o infiammazione. In un NPS ad alto rischio, una PET/CT negativa non esclude certamente una diagnosi di malignità e una biopsia chirurgica o non-chirurgica potrebbe essere necessaria. Le linee guida della *Fleischner* society del 2017 raccomandano l'esecuzione di una PET/CT per la valutazione di un NPS >8 mm indipendentemente dalla valutazione pre-test del rischio.

MODELLI PER CALCOLARE LA PROBABILITÀ PRE-TEST DI MALIGNITÀ

Un approccio personalizzato è essenziale quando viene diagnosticato un NPS. La selezione e l'interpretazione dei test successivi dipendono dalla probabilità pre-test di malignità. Diversi fattori che comprendono età del paziente, storia familiare di cancro del polmone o anamnesi personale di una neoplasia maligna extra-toracica giocano un ruolo importante nel determinare la probabilità pre-test di malignità. Multipli modelli quantitativi sono stati sviluppati per aiutare a calcolare la probabilità pre-test di malignità. I più familiari e validati sono quello della *Mayo Clinic* e quella della *Brock University*. Non c'è una chiara evidenza che un modello sia superiore all'altro.

GESTIONE

Le linee guida della *Fleischner Society* e della BTS (*British Thoracic Society*) sono quelle più aggiornate e condivise per la diagnosi e trattamento dei noduli polmonari solitari. Quelle della *Fleischner* non si possono applicare ai pazienti <35 anni, immuno-compromessi o quelli che hanno già avuto una storia di cancro. Al contrario, le linee guida della BTS non escludono quei noduli che si riscontrano in pazienti con tumori maligni concomitanti o pregressi. Entrambe raccomandano di non seguire in follow-up quei noduli con pattern di calcificazioni benigne (diffuse, centrali, laminate o a popcorn) o quei noduli con aspetto di linfonodi intraparenchimali. Eventuali indagini radiologiche precedenti dovrebbero essere sempre visionate per valutare la stabilità o crescita. Queste linee guida hanno raccomandazioni separate per i noduli solidi o sub-solidi e sono basate sulla dimensione del nodulo e il rischio di cancro del paziente.

NODULI GROUND-GLASS (GGN)

GGN <6 mm

In questi casi non è raccomandato alcun follow up di routine. Un follow-up opzionale di 2-4 anni può essere considerato in relazione ai fattori di rischio o morfologia sospetta. Questa raccomandazione viene dai dati della popolazione asiatica che mostrano che percentuali fino al 10% di quei noduli può aumentare di dimensioni e quasi l'1% potrebbe progredire verso un adenocarcinoma dopo molti anni.

GGN ≥6 mm

Il follow-up radiologico è raccomandato ogni 6-12 mesi inizialmente, poi ogni 2 anni per 5 anni (dopo la TAC basale a 6-12 mesi). Una media di 3-4 anni è solitamente richiesta per valutare la crescita del nodulo.

NODULI PARZIALMENTE SOLIDI (PSN)

La quantità di componente solida è un indicatore di comportamento aggressivo con caratteristiche di infiltrazione. I noduli con una componente solida <6 mm rappresentano o un adenocarcinoma in situ o un adenocarcinoma minimamente invasivo. I noduli con una componente solida ≥6 mm hanno un rischio piuttosto alto di infiltrazione e richiedono un follow-up stretto.

PSN <6 mm

Nessun follow-up di routine è raccomandato.

PSN ≥6 mm

Per i NPS ≥6 mm, una TAC basale è raccomandata a 3-6 mesi per confermare la presenza. Quando la componente solida è <6mm e il NPS è invariato, un follow-up annuale per un minimo di 5 anni è raccomandato. I NPS con una componente solida ≥6 mm dopo una prima TAC di follow-up sono altamente sospetti per essere maligni. Per i noduli con un aspetto sospetto, dovrebbe essere presa in considerazione una TAC a 3-6 mesi ed una successiva valutazione si dovrebbe basare sul nodulo più sospetto.

NODULI SUB-SOLIDI MULTIPLI

In caso di noduli sub-solidi multipli, se il nodulo maggiore è <6 mm, le cause infettive sono quelle più probabili e una TAC a 3-6 mesi dovrebbe essere considerata. Se i noduli persistono dopo una prima TAC di follow-up a 3-6 mesi, è raccomandato considerare un follow-up a 2 e 4 anni. Quando almeno uno dei noduli sub-solidi multipli è >6 mm, una TAC a 3-6 mesi dovrebbe essere considerata e una successiva valutazione dovrebbe essere basata in considerazione del nodulo più sospetto.

NODULO SOLIDO

Nodulo solido <6 mm

Secondo le linee guida della *Fleishner*, i noduli solidi singoli <6 mm non richiedono un follow-up di routine nei pazienti a basso rischio. In caso di un nodulo solido <6 mm ma con fattori di rischio alti, c'è un'opzione di follow-up con una TAC a 12 mesi. Un follow-up precoce con una TAC prima dei 12 mesi non è raccomandata nei noduli <6 mm ad alto rischio dato che raramente avanzano di stadio.

Nodulo solido di 6-8 mm

I noduli solidi non calcifici che misurano 6-8 mm nei pazienti con basso rischio clinico devono fare una TAC di follow-up iniziale a 6-12 mesi a seconda della dimensione, morfologia, e preferenza del paziente. Se la stabilità del nodulo è incerta o la morfologia è sospetta, è ragionevole raccomandare un secondo follow-up a 18-24 mesi. Noduli di 6-8 mm ad alto rischio dovrebbero essere seguiti con due TAC di follow-up a 6-12 mesi e ancora a 18-24 mesi.

Nodulo solido >8 mm

C'è una forte raccomandazione circa un follow-up precoce con una TAC a 3 mesi, PET/CT, biopsia tessutale o una combinazione di queste modalità. L'utilizzo di un modello validato per determinare la probabilità pre-test di malignità può aiutare nel guidare la valutazione di questi pazienti. Questa valutazione potrebbe essere un follow-up nei pazienti a basso rischio (<5% rischio), asportazione chirurgica nei pazienti operabili ad alto rischio (>65% rischio annuale), o eseguire altri accertamenti come la PET/TAC e/o biopsia tessutale nei pazienti considerati a rischio intermedio (6–65%) di malignità.

BIOPSIA NON-CHIRURGICA

Biopsia trans-toracica TAC guidata

La biopsia trans-toracica TAC guidata (TTNB) è una delle modalità non chirurgiche disponibili per determinare l'eziologia di un nodulo polmonare sospetto. Eseguito sotto guida TAC, la sua accuratezza dipende da diversi fattori che comprendono la dimensione del nodulo, il numero di passaggi dell'ago e la presenza di un patologo sul posto. Un altro fattore è la dimensione dell'ago utilizzato, che potrebbe essere importante se si sospetta un linfoma o una diagnosi di benignità. La sensibilità della metodica nei tumori periferici è del 90% (CI: 88–91%) con una specificità del 97% (CI: 96–98%). Mentre la quota di falsi positivi è bassa (1%), vi è una discreta quota di falsi negativi (22%).

La complicanza più frequente comprende il pneumotorace, l'emorragia polmonare, e l'infezione. Wiener et al. osservarono un rischio di emorragia del 1% mentre un rischio di pneumotorace del 15%. Fattori di rischio per il pneumotorace post-TTNB includono l'età, il fumo, la bronchite cronica ostruttiva (BPCO), la localizzazione profonda, la dimensione, il numero di passaggi dell'ago e la necessità di attraversare la scissura.

BRONCOSCOPIA CONVENZIONALE

Nello studio AQUIRE (*ACCP Quality Improvement Registry, Evaluation, and Education*) la broncoscopia era stata diagnostica in 312/581 (53%) dei noduli periferici valutati. Il potere diagnostico della biopsia trans-bronchiale (TBB), ago-aspirato, brushing e lavaggio bronco-alveolare era rispettivamente del 43%, 47%, 38%, and 19%. Il potere diagnostico dipende dalla dimensione e localizzazione del nodulo. È stata riportata una sensibilità del 34% nei noduli <2 cm e una sensibilità di 63% nei noduli >2 cm.

RUOLO DELLA GUIDA FLUOROSCOPICA

Baaklini et al. descrissero in uno studio retrospettivo di 177 pazienti sottoposti a broncoscopia con guida fluoroscopica che il potere diagnostico era dipendente dalla localizzazione e dalle dimensioni del nodulo (82%

per quelli centrali, 61% per quelli intermedi e 53% per quelli periferici), con un potere particolarmente basso per noduli <2 cm (14%). Aoshima *et al.* riportarono un potere diagnostico del 62% per le lesioni maligne e 12% per quelle benigne, in una coorte di 208 procedure broncoscopiche eseguite con guida fluoroscopica.

Biopsia su guida broncoscopica

Diverse tecnologie di broncoscopia guidata sono state sviluppate per migliorare il potere diagnostico della broncoscopia convenzionale con TBB. Queste comprendono la broncoscopia con navigazione elettromagnetica (ENB), la broncoscopia virtuale (VB), la ecografia radiale endobronchiale (EBUS) con broncoscopio ultra-sottile.

BRONCOSCOPIA VIRTUALE (VB)

Questa tecnologia utilizza immagini da una TAC del torace per ricostruire una mappa tridimensionale delle vie aeree e del tessuto polmonare circostante. È poi usata per creare una visione broncoscopia e il tragitto dalla trachea alla lesione bersaglio. Una meta-analisi di Asano *et al.* mostrò un potere diagnostico complessivo del 73%. Il potere diagnostico era più basso (67%) per i noduli più piccoli con un diametro <2 cm.

BRONCOSCOPIA CON NAVIGAZIONE ELETTROMAGNETICA (ENB=ELECTROMAGNETIC NAVIGATION BRONCOSCOPY)

L'aggiunta di un tracciante elettromagnetico alla VB permette al broncoscopista di utilizzare queste mappe virtuali per guidare gli strumenti al NPS. Una meta-analisi sul potere diagnostico di ENB mostrò un potere diagnostico complessivo del 65%. Un maggiore potere diagnostico di ENB era stato associato alla presenza di *bronchus sign* al NPS, a una lesione >3 cm, a una localizzazione ai lobi superiori e l'utilizzo di una anestesia generale rispetto a una sedazione cosciente.

ECOGRAFIA RADIALE ENDO-BRONCHIALE-REBUS (*RADIAL ENDO BRONCHIAL ULTRASOUND*)

rEBUS offre una conferma in tempo reale della localizzazione del nodulo. L'immagine EBUS (*Endo Bronchial UltraSound*) del normale tessuto polmonare ha un aspetto cosiddetto "snow-storm" (tempeste di neve), mentre una lesione solida ha un aspetto scuro e solido. L'EBUS può essere utilizzato in combinazione con ENB o con un broncoscopio ultrasottile. Una recente revisione sistematica di 57 studi e 7872 lesioni ha mostrato un potere diagnostico complessivo di 70.6%. Uno studio randomizzato di Eberhardt *et al.* ha evidenziato che la broncoscopia assistita da ENB associata con EBUS è più sensibile rispetto a ciascuna altra modalità da sola (potere diagnostico di 88% vs. 69% e 59%, rispettivamente).

BRONCOSCOPIO ULTRASOTTILE

Questo broncoscopio è molto più sottile che un broncoscopio flessibile standard e ha la capacità di navigare oltre il 5° o 6° ordine delle vie aeree. È spesso associato a altre tecniche come la VB o l'EBUS per il prelievo tessutale. L'associazione di EBUS e broncoscopia ultrasottile permette di raggiungere un potere diagnostico complessivo di 69% con un potere diagnostico per una lesione <2 cm del 36% rispetto al 77% per lesioni >2 cm.

NUOVE METODICHE

È stato recentemente sviluppato un sistema di endoscopia robotica. Questo offre la potenzialità di una visualizzazione diretta continua e un preciso controllo degli strumenti. In un piccolo studio pilota di fattibilità su 15b pazienti che avevano una lesione sospetta con bronchus sign (segno bronchiale positivo), il prelievo tessutale sotto visualizzazione diretta fu fatto in 14/15 (93%) pazienti. Una diagnosi di tumore maligno fu confermata in 9/15 casi (60%), caratteristiche di benignità furono riscontrate in 5/15 (33%) pazienti e comprendevano polmonite necrotizzante, sindrome di Loeffler, acrimoniosi e micobatteriosi atipica. Un paziente aveva una broncoscopia non diagnostica e venne sottoposto a una biopsia chirurgica per confermare la diagnosi di malignità.

ASPORTAZIONE CHIRURGICA

L'asportazione chirurgica rimane il *gold standard* diagnostico e terapeutico per i noduli polmonari sospetti. È indicata nei casi in cui il sospetto di malignità rimane alto nonostante un work-up non-chirurgico negativo/indeterminato, o se il rischio di malignità è sufficientemente alto per procedere direttamente all'intervento chirurgico. La decisione dell'intervento deve considerare i benefici di una diagnosi/terapia definitiva rispetto al rischio chirurgico.

Le tecniche chirurgiche comprendono la chirurgia toracica video-assistita (VATS, *Video Assisted Thoracic Surgery*), la toracotomia open e la chirurgia robotica (RATS, *Robotic Assisted Thoracic Surgery*). Nonostante la mancanza di studi che mettano a confronto direttamente la VATS con un approccio open, la VATS è preferita per la sua minore invasività e minore morbilità. In un'analisi "*propensity matched*" usando il database Medicare, 1195 pazienti sottoposti a VATS furono confrontati con 1195 pazienti sottoposti a lobectomia. Il gruppo VATS aveva una quota significativamente più bassa di morbilità che comprendeva l'atelettasia, la polmonite postoperatoria e la sepsi. La mortalità postoperatoria era inferiore per la VATS rispetto alla toracotomia open (2,1% vs. 3,6%; P = 0,029) ma la sopravvivenza a 3 anni e l'intervallo libero da malattia erano simili. In uno studio retrospettivo che confrontava RATS, VATS e chirurgia open per il trattamento del cancro del polmone in stadio precoce, la mediana del ricovero ospedaliero era più breve nel gruppo RATS rispetto al gruppo VATS e open (4, 5 e 6 giorni rispettivamente; P <0,001).

Altre analisi "*propensity matched*" (Il *propensity score* viene utilizzato per analizzare l'effetto causale di un trattamento utilizzando dati osservati. I dati osservati sono dati non generati da uno studio randomizzati, ma raccolti da registri sanitari, cartelle cliniche o altro) mostrarono che la RATS e la VATS avevano una morbilità postoperatoria e una degenza simili, che erano significativamente inferiori rispetto alla toracotomia open. Nessuna differenza di sopravvivenza a lungo termine fu osservata tra i diversi gruppi.

L'approccio iniziale è quello di eseguire una resezione atipica quando questa sia possibile (che potrebbe essere difficoltosa per i noduli centrali) con esame intraoperatorio al criostato. In caso di malignità all'esame al criostato dovrebbe essere eseguita, una resezione maggiore. L'estensione della resezione finale (resezione atipica, segmentectomia, lobectomia polmonare) dipende dalla localizzazione del nodulo e dalla presenza di comorbilità. In quei pazienti che possono tollerare una lobectomia, la procedura è raccomandata rispetto a una resezione sub-lobare (segmentectomia o resezione atipica). Questa raccomandazione deriva principalmente da dati di casi di cancro del polmone in stadio precoce, nei quali la lobectomia ad una tendenza più favorevole in termini di sopravvivenza e riduzione di recidiva soprattutto a livello loco-regionale.

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy)

La SBRT è al momento raccomandata nei casi di NSCLC al I stadio che non sono candidabili all'intervento chirurgico a causa delle loro comorbilità o in quei pazienti che rifiutano l'intervento. Nei pazienti inoperabili con un NSCLC in stadio precoce, il controllo locale della malattia a 5 anni è riportato essere sopra al 90%.

Comunque, l'efficacia della SBRT nei pazienti operabili rimane sconosciuta. Trials clinici randomizzati nei pazienti con NSCLC in stadio I sono stati chiusi prematuramente per uno scarso arruolamento. A "pooled" analisi di 58 pazienti di questi trials hanno portato a una sopravvivenza stimata a 3 anni del 95% nel gruppo SBRT rispetto al 79% nel gruppo sottoposto a intervento chirurgico (P=0.037) ma questi studi avevano dei limiti significativi.

Un "propensity score matching" (la corrispondenza del punteggio di propensione (PSM) è una tecnica di corrispondenza statistica che tenta di stimare l'effetto di un trattamento, una politica o un altro intervento tenendo conto delle covariate che prevedono di ricevere il trattamento) di studi retrospettivi in pazienti con NSCLC in stadio I-II trattati con VATS o SBRT, mostra risultati contrastanti. Mentre alcuni di questi studi non mostrano alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza a 5 anni, intervallo libero da malattia e intervallo libero dalla recidiva, altri studi mostrano un vantaggio significativo per la lobectomia in VATS rispetto a SBRT, con una sopravvivenza a 5 anni di 68% vs. 37% e una sopravvivenza libera da recidiva del 60% e 19%, rispettivamente.

L'SBRT ha come bersaglio un piccolo volume di polmone e ha un basso profilo di tossicità. Complicanze includono polmoniti di grado 1,2 nel 33-52% dei pazienti e polmoniti di grado 3 nel 1%-6% dei casi. Sono state osservate altre complicanze minori come il dolore toracico, la frattura costale, il versamento pleurico, l'emottisi e la polmonite batterica.

VALUTAZIONE FUNZIONALE PREOPERATORIA

È importante discutere i rischi ed i benefici delle differenti opzioni terapeutiche, sia chirurgiche che non chirurgiche. I pazienti con un basso rischio operatorio e un'alta probabilità pre-test di cancro del polmone, devono essere avviati direttamente all'intervento chirurgico senza biopsia tessutale. Invece, quei pazienti con un alto rischio peri-operatorio devono essere studiati attentamente per minimizzare le morbidità peri-operatorie, la mortalità e le complicanze a lungo termine. I parametri che devono essere considerati sono l'età, l'estensione della resezione, la funzionalità cardiaca, la spirometria, la capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e la capacità d'esercizio.

La mortalità postoperatoria aumenta con l'età e con l'estensione della resezione. Alcuni studi hanno mostrato una quota più alta di lobectomie e resezioni sub-lobari nei pazienti anziani rispetto a pazienti più giovani con risultati a lungo termine sovrapponibili. L'età da sola, in assenza di comorbidità non costituisce una controindicazione all'intervento chirurgico. L'ACCP (*American College of Chest Physicians*) raccomanda di valutare complessivamente lo stato funzionale di tutti i pazienti che siano possibili candidati all'intervento chirurgico indipendentemente dall'età.

La prevalenza di malattia coronarica è alta (11-17%) nei pazienti con cancro del polmone. Una consulenza cardiologica è raccomandata per i pazienti con una storia di cardiopatia in trattamento farmacologico, una cardiopatia di nuova diagnosi, incapacità di salire due piani di scale o un indice cardiaco (ThRCRI) ≥ 2 .

Un basso valore assoluto e percentuale di FEV1 predetto è stato associato a una più alta mortalità. La BTS (*British Thoracic Society*) valutò i dati di oltre 200 pazienti sottoposti a resezione polmonare. Usando un cut-off assoluto di FEV1 >2 L per la pneumectomia e $>1,5$ L per la lobectomia, la mortalità postoperatoria era meno del 5%. Comunque, basarsi sul valore assoluto di FEV1 può creare un *bias* (errore statistico) per i pazienti anziani, per le donne e per i pazienti brevilinei e non considera il contributo funzionale del tessuto polmonare asportato. Il valore predittivo postoperatorio di FEV1 si è visto essere un forte fattore predittivo di mortalità e una speciale attenzione alla gestione postoperatoria è necessaria in quei pazienti con un FEV1 predittivo postoperatorio (ppoFEV1) inferiore al 30%.

Per una pneumectomia, il ppoFEV1 può essere stimato usando una indagine di perfusione secondo la seguente formula:

ppoFEV1 = preoperatorio FEV1 \times (1-frazione della perfusione totale del polmone asportato). Per esempio, ppoFEV1 per le lobectomie può essere stimato usando la seguente formula: ppoFEV1 = pre-operatorio FEV1 \times (1 - a/b) dove "a" è il numero di segmenti non ostruiti che devono essere resecati e "b" è il numero totale

dei segmenti non ostruiti.

L'DLCO è stato osservato essere meglio correlato alla mortalità postoperatoria rispetto al FEV1. Un DLCO <60% del predetto fu visto essere associato a un aumento di mortalità.

L'ACCP raccomanda che vengano fatti ulteriori tests se il ppoFEV1 o il ppoDLCO siano inferiori al 60%. Se il paziente è in grado di salire 5 piani di scale (22 metri) o camminare più di 400 metri al test del cammino, la mortalità postoperatoria stimata è bassa (1%) e il paziente dovrebbe essere in grado di affrontare l'intervento chirurgico. Quando il paziente non è in grado di soddisfare i criteri citati, si raccomanda l'esecuzione di un test da sforzo cardio-polmonare perché può aiutare nel valutare il rischio operatorio.

Conclusioni

Un NPS è un riscontro comune nella pratica clinica. Determinare la probabilità pre-test di cancro dovrebbe essere il primo *step* nella valutazione di questi pazienti. Questo può essere fatto guardando fattori di rischio specifici come l'età, il fumo, la localizzazione, il tipo di nodulo (solido, sub-solido) e anche la velocità di crescita quando sono disponibili precedenti esami radiologici.

Modelli validati di stratificazione del rischio sono disponibili ma una valutazione clinica può comunque essere valida. Ulteriori indagini dipenderanno dalla dimensione e dal tipo di nodulo polmonare. I pazienti dovrebbero essere ben informati dei rischi e benefici di ogni approccio terapeutico e dovrebbero essere in grado di esprimere un consenso informato riguardo le potenziali modalità diagnostico-terapeutiche.

AUTOVALUTAZIONE

1. **Come si definisce il nodulo polmonare solitario?**
 - a. singola e ben circoscritta opacità radiologica, fino a 3 cm di diametro, circondata da polmone aerato privo di alterazioni senza segni di atelettasia, ingrandimento ilare o versamento pleurico
 - b. singola opacità radiologica >3 cm di diametro, circondata da polmone aerato
 - c. singola e ben circoscritta opacità radiologica, fino a 3 cm di diametro, circondata da polmone con presenza di alterazioni, atelettasia, ingrandimento ilare o versamento pleurico
 - d. qualsiasi nodulo polmonare diagnosticato alla TAC del torace

2. **In che modo la dimensione influenza la probabilità di malignità del nodulo polmonare?**
 - a. la probabilità di malignità aumenta con l'aumentare del diametro del nodulo
 - b. la probabilità di malignità diminuisce con l'aumentare del diametro del nodulo
 - c. la probabilità di malignità non cambia con l'aumentare del diametro del nodulo
 - d. nessuna delle precedenti

3. **Di cosa è suggestiva un'attenuazione del grasso tra i -40 e -120 unità Hounsfield (HU)?**
 - a. amartoma polmonare
 - b. adenocarcinoma polmonare
 - c. carcinoma squamoso polmonare
 - d. carcinoma a piccole cellule

4. **Come si misura l'attività metabolica della PET (tomografia a emissione di positroni)?**
 - a. l'attività metabolica può essere misurata usando il SUV (*standardized uptake value*)
 - b. l'attività metabolica non può essere misurata
 - c. la PET non è un'indagine metabolica
 - d. nessuna delle precedenti

5. **Nei noduli parzialmente solidi, cosa indica la componente solida?**
 - a. la quantità di componente solida è un indicatore di comportamento aggressivo e possibile infiltrazione
 - b. nei noduli parzialmente solidi, la componente solida non viene mai considerata
 - c. nei noduli parzialmente solidi, la componente ground-glass è quella che deve essere monitorata
 - d. componente solida e ground-glass hanno lo stesso significato

Risposte esatte: 1/a – 2/a – 3/a – 4/a – 5/a

BIBLIOGRAFIA

- McWilliams A, Tammemagi MC, Mayo JR, et al. Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT. *N Engl J Med* 2013;369:910-9.
- Xu DM, Gietema H, de Koning H, et al. Nodule management protocol of the NELSON randomised lung cancer screening trial. *Lung Cancer* 2006;54:177-84.
- MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* 2017;284:228-43.
- Sánchez M, Benegas M, Vollmer I. Management of incidental lung nodules <8 mm in diameter. *J Thorac Dis* 2018;10:S2611-27.
- Mets OM, Chung K, Scholten ET, et al. Incidental perifissural nodules on routine chest computed tomography: lung cancer or not? *Eur Radiol* 2018;28:1095-101.