



IL NODULO POLMONARE SOLITARIO

A cura del Gruppo di Studio sui Tumori Toraco-Polmonari

Partecipanti:

Paolo Allione, Serena Badellino, Piero Emilio Balbo, Manuela Barbero, Angelo Battaglia, Gloria Borra, Lucio Buffoni, Roberta Buosi, Marco Busso, Simona Carnio, Caterina Casadio, Alfredo Celano, Ida Colantonio, Marco Colmo, Vittorio Della Beffa, Luisa Delsedime, Giovanni Donati, Luca Errico, Diego Fontana, Mirella Fortunato, Alessandra Fozza, Andrea Galla, Valter Gallo, Aldo Gioria, Paola Gollini, Davide Indellicati, Sara Maniscalco, Stefano Meda, Anna Maria Merlotti, Guido Natoli, Raffaele Nunziata, Lisa Pietrogiovanna, Pier Luigi Piovano, Agostino Ponzetti, Teresa Posca, Luisella Righi, Chiara Saviolo, Pierangela Sorbello, Alessia Stanzi, Camelia Nicoletta Toma, Laura Tonda, Tiziana Vavalà, Giorgio Vellani

PREMESSA

Con il termine nodulo polmonare solitario (NPS) si indica una lesione tondeggianti o ovalare di diametro non superiore ai 30 mm, circondata per almeno i due terzi da parenchima polmonare, in assenza di atelettasia o adenopatie ilari. Le lesioni maggiori di 30 mm sono definite masse polmonari.

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% (1).

La maggior parte dei NPS sono asintomatici e il loro riscontro è casuale, mediante radiografie del torace o TC eseguite per altri motivi. Esiste poi la possibilità di scoprire NPS nel corso di programmi di screening, che al momento non vengono però offerti in modo strutturato a livello della Regione Piemonte.

Questo documento ha lo scopo di fornire uno strumento condiviso, basato sulle linee guida internazionali più aggiornate, che permetta di gestire il nodo solitario in modo omogeneo nel territorio regionale.

DIAGNOSI

Il riscontro di NPS avviene in genere in seguito alla esecuzione di TC torace eseguita per altri motivi, più raramente in seguito a Rx torace (In questo caso l'approfondimento diagnostico mediante esecuzione di TC toracica è indispensabile).

Sono da considerare essenziali nella gestione diagnostica del nodo polmonare:

- l'anamnesi radiologica del nodulo;
- l'anamnesi familiare e personale di neoplasia;
- le abitudini di vita ed esposizione a tossici (fumo di sigaretta, esposizioni ambientali, radon, asbesto, arsenico, berillio, cadmio, cromo, nickel, silice);
- la presenza di BPCO.

Scopo della diagnostica

I principali obiettivi da porsi nel management del nodulo polmonare sono:

- ✓ identificare quei soggetti con lesioni maligne che possono beneficiare di un trattamento chirurgico potenzialmente curativo;

- ✓ evitare di effettuare procedure invasive nei soggetti con lesioni di natura benigna;
- ✓ stabilire un adeguato follow-up delle lesioni dubbie.

METODICHE DIAGNOSTICHE

RADIOGRAFIA STANDARD

L'incidenza dei NPS nei radiogrammi standard del torace è stata stimata in passato intorno ai 150000 nuovi casi/anno negli USA. La presenza di software specifici in grado di rimuovere le strutture ossee costali e le clavicole hanno aumentato il potere diagnostico del radiogramma del torace nell'evidenziare NPS.

Qualora si documenti un NPS che presenti stabilità dimensionale al confronto con un precedente indagine più vecchia di almeno due anni, si può ipotizzare la natura benigna dello stesso e non procedere a monitoraggio strumentale. Se non è possibile dimostrare la stabilità dimensionale con precedente indagine meno recente di almeno due anni è necessario proseguire l'iter diagnostico con indagine TC.

TC

La TC permette di valutare forma, margini, dimensioni e densità del nodulo. 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 da circa il 5-7% per i noduli solidi fino a 60% per i parzialmente solidi (1).

Queste caratteristiche permettono di inserire il NPS all'interno di classi di rischio differenti.

TECNICA

La TC è una metodica di fondamentale importanza sia per la diagnosi che per il monitoraggio nel tempo. E' importante utilizzare per il follow-up protocolli low-dose al fine di ridurre la dose assorbita dai pazienti, generalmente utilizzando 120 KVp e 40-80 mAs di corrente. Le TC utilizzano matrice di 512x512 e, 25-35 cm di field of view e spessore delle sezioni inferiore a 1.5 mm.

CARATTERISTICHE TC DEL NODULO

Le caratteristiche TC del nodulo insieme alle notizie cliniche determinano la classe di appartenenza del Paziente nelle tre categorie di basso, medio od alto rischio.

Dimensioni

La probabilità che un NPS sia di natura maligna aumenta in modo proporzionale al diametro della lesione, variando da < 1% per le lesioni inferiori a 5 mm fino a > 50% per quelle superiori ai 2 cm (3) Tuttavia, le dimensioni ridotte non escludono con certezza un potenziale di malignità, poiché il 15% delle lesioni maligne risultano di diametro inferiore a 10 mm (2).

Margini

Vengono classificati come lisci, lobulati, irregolari o spiculati. Sebbene la maggior parte dei NPS con margini lisci e regolari possa essere definita benigna, è necessario ricordare che tale aspetto è presente anche nel 21% delle lesioni maligne; i contorni lobulati, sinonimo di crescita non sincronizzata delle componenti cellulari, con zone a maggior tasso di crescita ed altre nelle quali la proliferazione è minore, sono spesso associati alla natura maligna del NPS, ma è altrettanto vero che il 25% dei NPS benigni ha aspetto lobulato.

Al contrario, è quasi certamente maligno un NPS con margini spiculati o irregolari, che assuma l'aspetto radiologico "a corona radiata" per la distorsione dei tessuti adiacenti.

Calcificazioni

La presenza di calcificazioni nel contesto di un NPS è più frequente in caso di lesioni benigne rispetto a lesioni maligne. Esistono diversi patterns di calcificazioni:

- 1) laminari e concentriche;
- 2) con nido denso centrale;
- 3) diffuse solide;
- 4) a popcorn;
- 5) puntiformi.

Le prime quattro sono tipiche delle lesioni benigne (in particolare le prime tre si riscontrano in granulomi o lesioni infettive come istoplasmosi o tubercolosi, mentre quelle a pop-corn sono caratteristiche degli amartomi).

Le calcificazioni maligne sono invece puntiformi, spesso eccentriche, più comuni nei tumori voluminosi e nelle lesioni insorte su cicatrice (“scar cancer”), nei carcinoidi tipici ed atipici, negli adenocarcinomi a variante mucinosa, nei microcitomi, nei carcinomi neuroendocrini a grandi cellule e nelle metastasi da tumori a matrice osteogenica (osteosarcomi, sinovial-sarcoma, tumore gigantomocellulare) o a partenza da colon, ovaio, mammella e tiroide.

Densità

Il riconoscimento di tessuto adiposo (valori di attenuazione compresi tra -40 e -120 UH) è indicativo di amartoma polmonare, dal momento che più del 50% di tali lesioni contiene tessuto adiposo identificabile nelle immagini TC. Valori di attenuazione di tipo adiposo possono però essere osservati anche nella polmonite lipoidea e nelle metastasi da liposarcoma, essendo in questo caso fondamentale il contributo fornito dai dati clinico-anamnestici.

Esistono anche altre caratteristiche proprie del NPS importanti per la caratterizzazione, che consistono in cavitazioni, pseudocavitazioni, broncogramma aereo e halo sign. La cavitazione è un fenomeno più frequente in noduli di dimensioni superiori a 3 cm, ma è stata osservata anche in lesioni di diametro di 7 mm. Lo spessore delle pareti non può essere utilizzato per differenziare noduli benigni e maligni, nonostante cavitazioni con pareti più spesse ed irregolari siano più frequentemente maligne. La pseudocavitazione deve il suo aspetto non a fenomeni di necrosi tissutale, ma alla crescita lepidica, ovvero alla proliferazione delle cellule tumorali intorno alla parete alveolare, con risparmio di aree a contenuto aereo.

Noduli subsolidi

I NPS subsolidi sono suddivisi in noduli misti (caratterizzati sia da una componente solida che da una componente “ground-glass”) e noduli “ground-glass” caratterizzati unicamente dall’aspetto a “vetro smerigliato”. Tanto più estesa è la componente solida nel contesto di un NPS “ground-glass”, tanto maggiore è il rischio di malignità della lesione.

TC-PET con 18 F-FDG

Sfrutta la caratteristica dei noduli maligni di avere un elevato metabolismo di glucosio in confronto alle lesioni benigne.

La sensibilità è del 95%, la specificità dell’80% e l’accuratezza diagnostica del 93% (4).

E' più accurata nella caratterizzazione della lesione rispetto alla TC, tuttavia falsi positivi si hanno in lesioni infiammatorie e granulomatose (TBC sarcoidosi, antracosilicosi, polmoniti) e falsi negativi si registrano in lesioni <10 mm e nei tumori con bassa attività metabolica (carcinoide tipico, adenocarcinoma non invasivo con pattern di crescita lepidica ed aspetto non solido, adenocarcinoma mucinoso) e nell'iperglicemia >200 mg/dl.

DIAGNOSTICA ENDOSCOPICA

La sensibilità diagnostica della broncoscopia nei noduli polmonari solitari varia dal 20% all'80% in funzione delle dimensioni, della sede (prossimità dell'albero bronchiale) della lesioni e dalla selezione della popolazione studiata (5).

Nei noduli inferiori a 1,5 cm la sensibilità è del 10%, per quelli di 2-3cm. è del 40-60%.

Nei noduli che alla TC appaiono adiacenti a strutture bronchiali la sensibilità sale al 70% (6) in particolare se supportata da un sistema di guida (fluoroscopia, EBUS con microsonda o navigazione elettromagnetica).

EBUS

L'EBUS è un videobroncoscopio dotato di microsonda ecografica che permette di vedere i diversi strati della parete bronchiale, visualizzare le strutture al di fuori di trachea e bronchi (linfonodi, vasi, mediastino, polmone, cuore, esofago) e, grazie alla guida ecografica, prelevare dei campioni di tessuto (biopsie) di neoformazioni sospette.

L'EBUS viene utilizzato in molti casi di tumore del polmone per la valutazione dei linfonodi mediastinici (stadiazione mediastinica), di piccole lesioni nodulari adiacenti alle vie aeree centrali e, attraverso l'utilizzo di microsonde periferiche, per la diagnosi di noduli polmonari periferici.

NAVIGAZIONE ENDOBRONCHIALE

permette di superare i limiti della broncoscopia tradizionale e fornisce un'alternativa alle manovre diagnostiche più invasive, risparmiando interventi chirurgici inutili a pazienti che potenzialmente possono essere portatori di patologia neoplastica benigna. Tale evenienza riguarda soprattutto le lesioni caratterizzate da bronchus sign e localizzati ai lobi superiori e medi.

AGOASPIRATO/AGOBIOPSIA SOTTO GUIDA TC

Anche se l'accuratezza diagnostica dell'agoaspirato/agobiopsia sotto guida TC nel NPS è, in alcuni lavori della letteratura, superiore al 90% essa, in realtà, dipende strettamente dalle dimensioni, dalla sede e dalle caratteristiche (solido vs subsolido) del nodulo nonché dall'esperienza del radiologo che esegue la procedura.

BIOPSIA ESCISSIONALE IN VIDEOTORACOSCOPIA (VATS)

Quando l'agoaspirato/agobiopsia sotto guida TC non è risultato diagnostico, oppure non è tecnicamente eseguibile oppure è eseguibile ma con una resa diagnostica prevista bassa, un'alternativa nella diagnosi del NPS è rappresentata dalla biopsia escissionale in videotoracoscopia (VATS). Questa procedura, che consiste nell'asportazione a scopo diagnostico del nodulo mediante una resezione atipica in VATS, può anche essere impiegata in prima istanza e in casi selezionati nel paziente con sospetta neoplasia candidabile a trattamento chirurgico.

La scelta tra queste due procedure (agoaspirato/agobiopsia sotto guida TC vs biopsia escissionale in VATS) dovrà tuttavia essere sempre valutata caso per caso in ambito multidisciplinare, tenendo presente i limiti e i vantaggi rispettivi.

LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

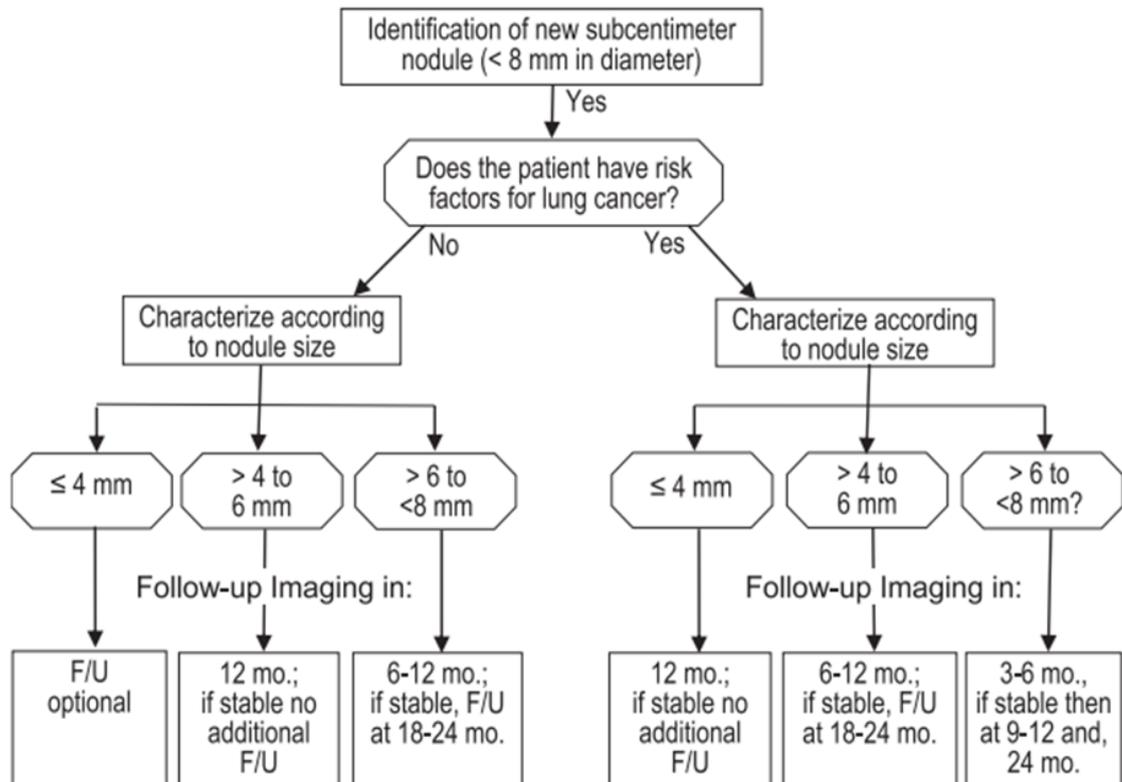
Il Gruppo di Studio ha valutato le due linee guida internazionali che presentano le migliori caratteristiche di completezza ed aggiornamento :

- Fleischner Society Guidelines (Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images : From the Fleischner Society. MacMahon H et al. ,Radiology, March 2017.);
- ACCP Guidelines : (Evaluation of individuals with pulmonary nodules: When it is cancer? (Gould,MK et al ,Chest, May 2013).

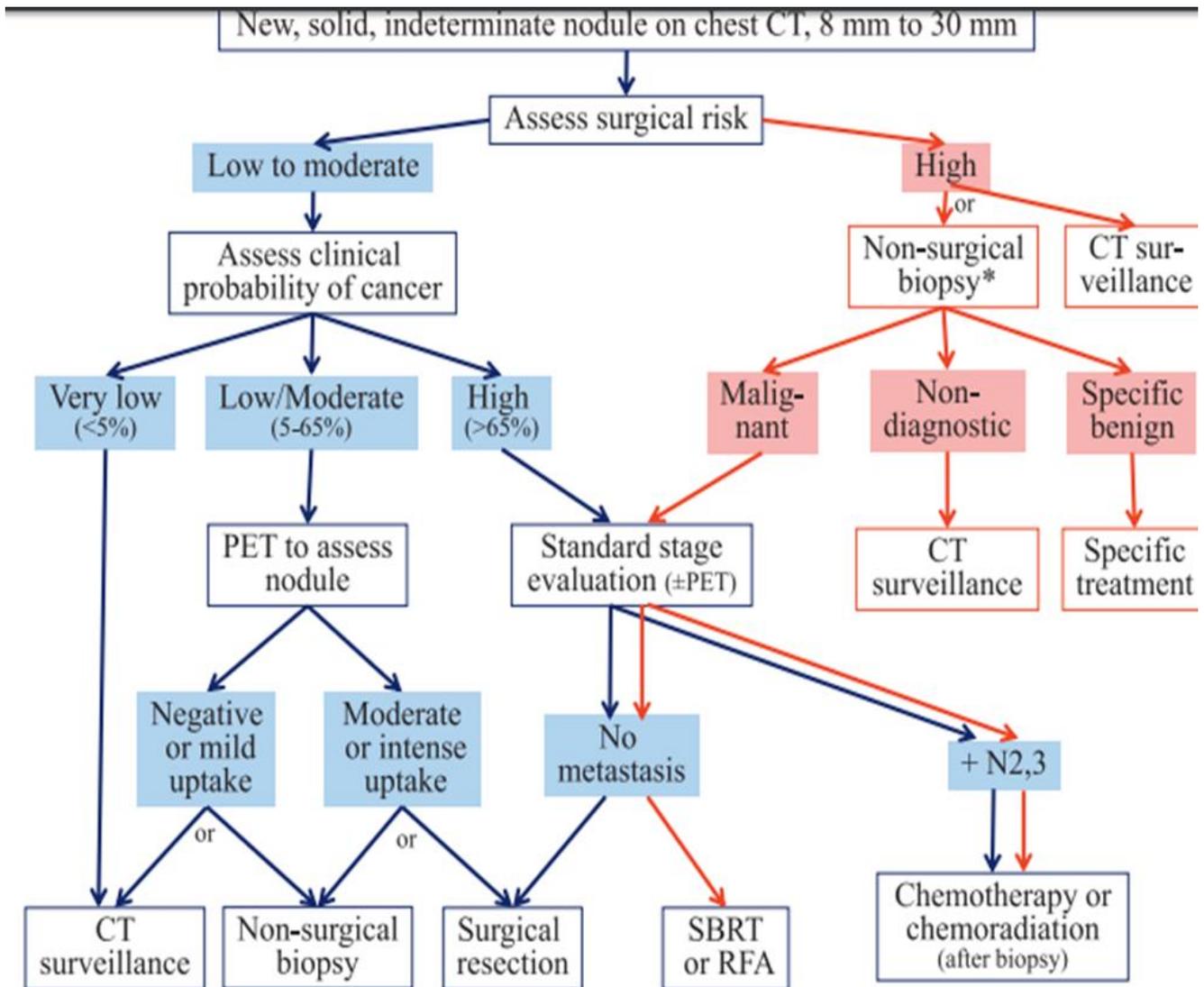
Dopo discussione collegiale è stato deciso di far riferimento al protocollo ACCP per la gestione del nodulo solido, mantenendo la suddivisione proposta dal protocollo stesso fra noduli inferiori agli 8 mm e noduli di diametro compreso tra 8 e 30 mm, giustificata dal minor rischio di malignità, dalle caratteristiche spesso meno chiaramente definibili e dalle difficoltà biottiche che caratterizzano le lesioni inferiori agli 8 mm.

NODULO SOLIDO INFERIORE A 8 MM

FIGURE 6. [Section 5.2] Management algorithm for individuals with solid nodules measuring <8 mm in diameter. F/U = follow-up.

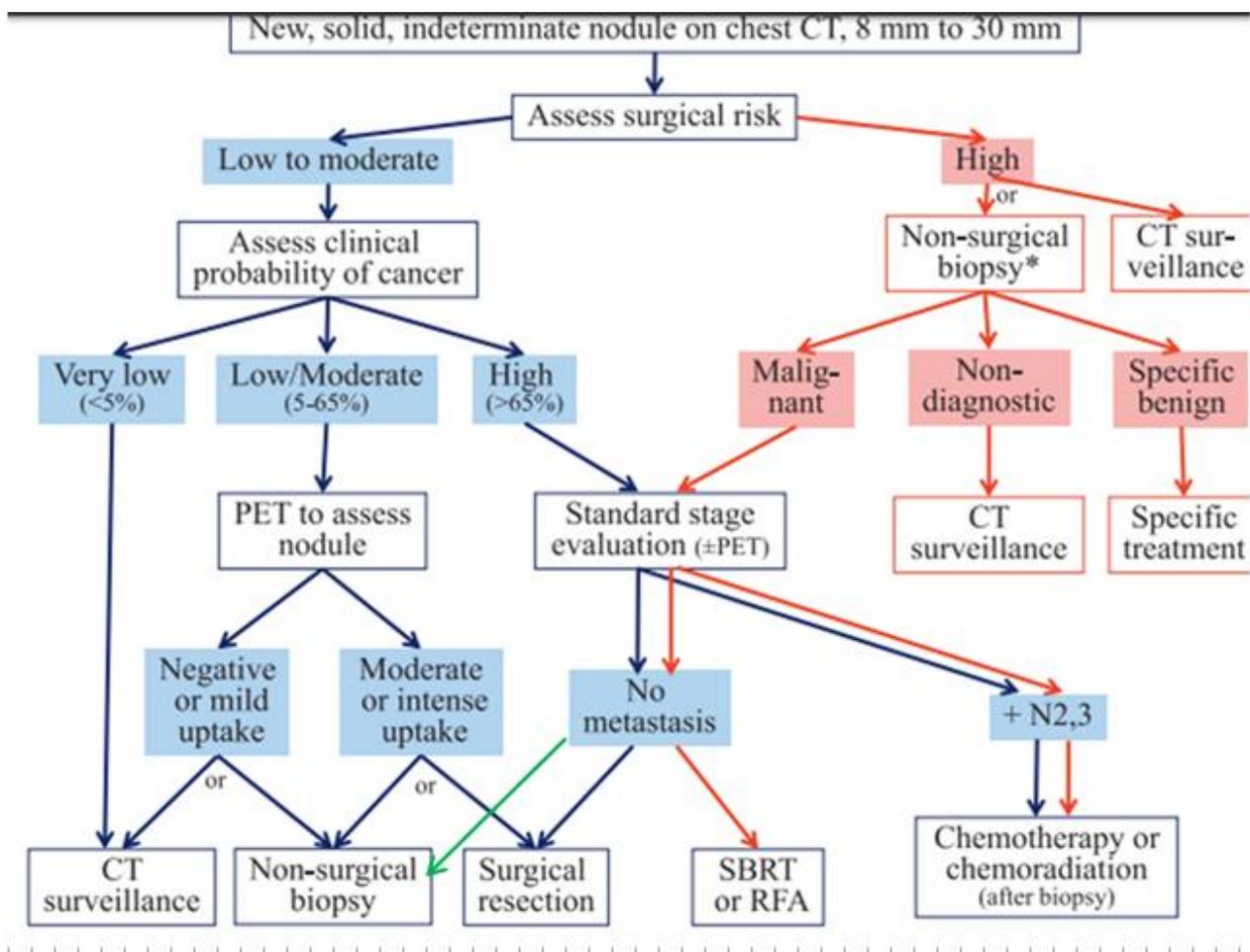


NODULO SOLIDO COMPRESO TRA 8 E 30 MM



Il Gruppo di Studio ha deciso di integrare la Flow Chart ACCP del nodulo di 8-30 mm prevedendo la possibilità di eseguire una biopsia non chirurgica anche nei noduli riscontrati in pazienti ad alto rischio di neoplasia con basso rischio chirurgico.

La Flow Chart è stata pertanto modificata come sotto riportato, fermo restando che, in questo gruppo di pazienti, in considerazione della disomogeneità della accuratezza diagnostica della biopsia TC guidata riportata nei dati di letteratura (sensibilità variabile tra il 70 ed il 95%), la resezione chirurgica è lo standard di trattamento in tutti i casi in cui la biopsia endoscopica o TC guidata dimostri chiaramente la presenza di patologia benigna.



GRADO DI RISCHIO

La valutazione del grado di rischio si può avvalere di numerosi modelli matematici validati che prendono in considerazione alcuni fattori clinici e radiologici. I modelli più utilizzati sono quelli della Mayo Clinic (7) e della British Columbia Cancer Agency (BCCA) (8). Questo ultimo algoritmo, noto come BROCK Calculator, è disponibile gratuitamente come app per Android e iPhone, sul sito della British Thoracic Society ed è liberamente accessibile anche su UpToDate dal sito della Biblioteca Virtuale della Salute (BVS) della Regione Piemonte.

Nella pratica clinica quotidiana pare comunque anche proponibile seguire il pannello semplificato proposto dall'ACCP e sotto riportato.

FIGURE 3. [Section 4.1] Assessment of the probability of malignancy.

Assessment Criteria	Probability of Malignancy		
	Low (< 5%)	Intermediate (5%- 65%)	High (> 65%)
Clinical factors alone (determined by clinical judgment and/or use of validated model) ^a	Young, less smoking, no prior cancer, smaller nodule size, regular margins, and/or non-upper-lobe location	Mixture of low and high probability features	Older, heavy smoking, prior cancer, larger size, irregular/spiculated margins, and/or upper-lobe location
FDG-PET scan results	Low-moderate clinical probability and low FDG-PET activity	Weak or moderate FDG-PET scan activity	Intensely hypermetabolic nodule
Nonsurgical biopsy results (bronchoscopy or TTNA)	Specific benign diagnosis	Nondiagnostic	Suspicious for malignancy
CT scan surveillance	Resolution or near-complete resolution, progressive or persistent decrease in size, ^b or no growth over ≥ 2 y (solid nodule) or $\geq 3-5$ y (subsolid nodule)	NA	Clear evidence of growth

FDG = fluorodeoxyglucose; NA = not applicable; TTNA = transthoracic needle aspiration.

NODULI POLMONARI MISTI E GROUND GLASS

Il Gruppo di Studio ha scelto di adottare per la gestione dei NPS misti e Ground Glass le LG della Fleischner Society, risultate maggiormente dettagliate e complete rispetto alle ACCP.

B: Subsolid Nodules*			
Nodule Type	Size		Comments
	<6 mm (<100 mm ³)	≥6 mm (>100 mm ³)	
Single			
Ground glass	No routine follow-up	CT at 6–12 months to confirm persistence, then CT every 2 years until 5 years	In certain suspicious nodules < 6 mm, consider follow-up at 2 and 4 years. If solid component(s) or growth develops, consider resection. (Recommendations 3A and 4A).
Part solid	No routine follow-up	CT at 3–6 months to confirm persistence. If unchanged and solid component remains <6 mm, annual CT should be performed for 5 years.	In practice, part-solid nodules cannot be defined as such until ≥6 mm, and nodules <6 mm do not usually require follow-up. Persistent part-solid nodules with solid components ≥6 mm should be considered highly suspicious (recommendations 4A-4C)
Multiple	CT at 3–6 months. If stable, consider CT at 2 and 4 years.	CT at 3–6 months. Subsequent management based on the most suspicious nodule(s).	Multiple <6 mm pure ground-glass nodules are usually benign, but consider follow-up in selected patients at high risk at 2 and 4 years (recommendation 5A).

Vengono proposte però le seguenti variazioni:

- Per i NPS ground glass (non solidi) inferiori ai 6 mm si consiglia controllo HRTC a 12 mesi;
- Per i NPS misti (parzialmente solidi) inferiori ai 6 mm si consiglia controllo HRTC a 12 mesi.

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. Lerici A.M Management del nodulo polmonare riscontrato incidentalmente Documenti SIRM, Sez Radiologia Toracica, dic 2014.
3. Weinberger S E et al, Diagnostic evaluation of the incidental pulmonary nodule www.uptodate.com 2018.
4. Yi Ca, Lee KS, Kim B-T: Tissue characterization of solitary nodule : comparative study between helical dynamic CT and integrated PET-TC. J Nucl Med 2006: 47:443-450).
5. Cortese DA, McDougall JC. Bronchoscopic biopsy and brushing with fluoroscopic guidance in nodular metastatic lung cancer. Chest 1981;79:610-1.
6. Henschke CI, Davis SD, Auh Y, et al. Detection of bronchial abnormalities: comparison of CT and bronchoscopy. J Comput Assist Tomogr 1987;11:432-5.
7. S.J. Swensen, M.D. Silverstein, D.M. Ilstrup, C.D. Schleck, E.S. Edell
The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules.
Arch Intern Med, 157 (1997), pp. 849-855.
8. A. McWilliams, M.C. Tammemagi, J.R. Mayo, H. Roberts, G. Liu, K. Soghrati, et al.
Probability of cancer in pulmonary nodules detected on first screening CT.
N Engl J Med, 369 (2013), pp. 910-919.